



(19)

OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) N.º de publicación: ES 2 052 829

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>: C07D 417/12, C07D 405/12

C07D 417/14, C07D 311/58

C07D 311/64, C07D 213/75

C07C 311/18, C07C 217/58

C07C 255/24, C07C 271/20

C07C 233/78

(12)

## TRADUCCION DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: 89113220.1

(86) Fecha de presentación : 19.07.89

(87) Número de publicación de la solicitud: 0 352 613

(87) Fecha de publicación de la solicitud: 31.01.90

(54) Título: Aminoetiltetralinas substituidas así como sus análogos heterocíclicos.

(30) Prioridad: 28.07.88 DE 38 25 609  
23.01.89 DE 39 01 814(73) Titular/es: Bayer AG  
D-51368 Leverkusen, DE(45) Fecha de la publicación de la mención BOPI:  
16.07.94(72) Inventor/es: Junge, Bodo;  
Schohe, Rudolf;  
Seidel, Peter-Rudolf;  
Glaser, Thomas;  
Traber, Jörg;  
Benz, Ulrich;  
Schuurman, Teunis y  
De Vry, Jean-Marie-Viktor(45) Fecha de la publicación del folleto de patente:  
16.07.94

(74) Agente: Gómez-Acebo Pombo, J. Miguel

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (artº 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCION

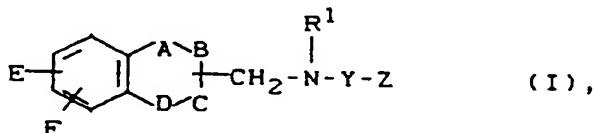
La invención se refiere a aminoetiltetralinas substituidas así como a sus análogos heterocíclicos, a procedimientos para su obtención y a su empleo como medicamentos.

5 Se sabe que la 2-N-dipropil-amino-8-hidroxitetralina se enlaza con elevada afinidad y selectividad sobre los receptores centrales del tipo 5-HT<sub>1</sub>. Además se sabe que los aminometilbenzodioxanos substituidos tienen una elevada afinidad para los receptores del tipo 5-HT<sub>1</sub>, y muestran efecto tanto sobre el sistema cardiovascular como sobre el sistema nervioso central (EP-A 0 236 930).

10 Se sabe además que los 3-aminocromanos y los 3-aminometilcromanos tienen un efecto estimulante sobre el sistema nervioso central (Ind. J. Chem., Sect. B. 21B (4), 344-347).

Se han encontrado aminometiltetralinas substituidas y sus análogos heterocíclicos de la fórmula general

15

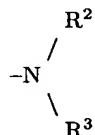


20

en la que

25 Y - significa una cadena alquíleno lineal con 2 a 5 átomos de carbono,  
Z - significa un grupo de la fórmula

30



35

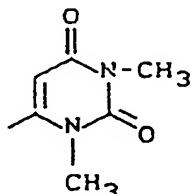
donde

40

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son iguales o diferentes y

- significa hidrógeno, metilo, etilo, propilo, o
- significa fenilo, bencilo o piridilo, que está substituido en caso dado por flúor, cloro, metilo o metoxi,
- significa un grupo de la fórmula

45



50

55 O - significa un grupo de la fórmula -COR<sup>9</sup> o -SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, donde

55

R<sup>9</sup> - significa metilo, etilo o etoxi, o

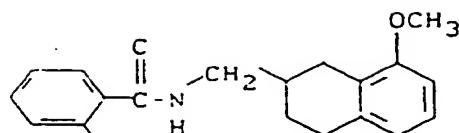
- significa fenilo o bencilo, en caso dado substituido por metilo, metoxi, flúor o cloro,

R<sup>10</sup> - significa metilo, etilo o propilo,

60

- significa fenilo, naftilo o bencilo, que está substituido en caso dado por flúor o cloro o

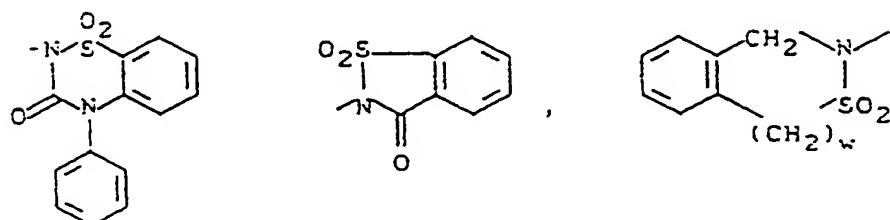
- significa un grupo de la fórmula



R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> forman junto con el átomo de nitrógeno un heterociclo de la serie

10

15



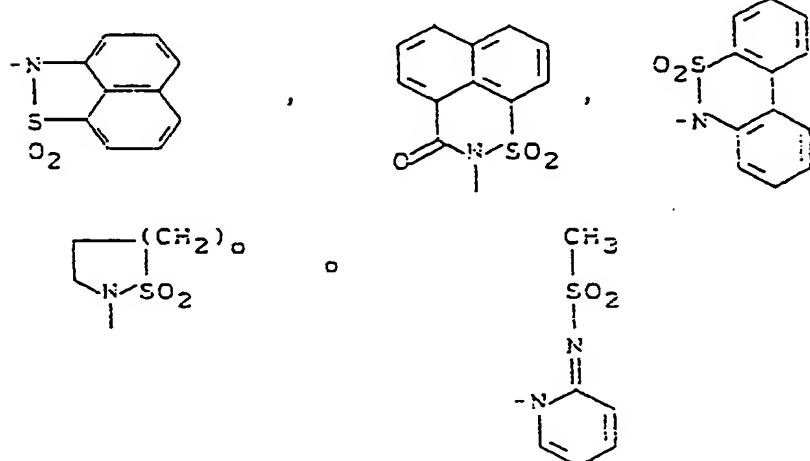
20

25

30

35

40



donde

45

w - significa un número 0, 1 ó 2 y  
o - significa un número 1 ó 2,

50

R<sup>1</sup> significa hidrógeno, etilo, metilo, propilo o bencilo, o

- significa el grupo -(Y<sup>1</sup>-Z<sup>1</sup>), donde Y<sup>1</sup> y Z<sup>1</sup> pueden ser iguales o diferentes que Y y Z y tienen el significado de Y y Z anteriormente indicado,

A y D significan un grupo de la fórmula -CH<sub>2</sub>- , significan hidrógeno, o significan la parte CH- o la parte N de un doble enlace C=C-C=N-, con la condición de que bien únicamente A o D signifiquen oxígeno,

55

B - significa un grupo de la fórmula >CH<sub>2</sub> o >CH o significa la parte CH- de un doble enlace C=C- o C=N-,

c - significa un grupo de la fórmula ->CH o la parte C- de un doble enlace C=C o C=N,

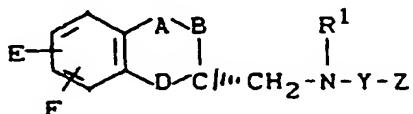
60

E y F son iguales o diferentes y significan hidrógeno, etoxi, metoxi, flúor, ciano o significan un grupo de la fórmula -CONR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, donde R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> significan hidrógeno,

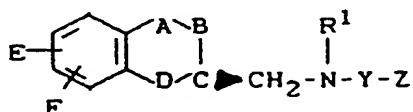
E y F forman conjuntamente un anillo fenilo o ciclohexano, y sus sales.

En el ámbito de la presente invención los compuestos según la invención pueden tener varios átomos de carbono asimétricos y por lo tanto se presentan en diversas formas estereoquímicas. Además los compuestos con un grupo sulfóxido pueden existir igualmente en diversas formas estereoquímicas. A modo de ejemplo pueden citarse las formas isómeras siguientes de las aminometiltetralinas substituidas y de sus análogos heterocíclicos.

10



15



20

Los compuestos según la invención pueden presentarse también en forma de sus sales. En general pueden citarse sus sales con ácidos inorgánicos u orgánicos.

25

En el ámbito de la presente invención serán preferentes las sales fisiológicamente compatibles.

30

Las sales fisiológicamente compatibles de las aminometiltetralinas substituidas y de sus análogos heterocíclicos pueden ser sales de los productos según la invención con ácidos minerales, ácidos carboxílicos o ácidos sulfónicos. Son especialmente preferentes por ejemplo las sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalindisulfónico, ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleíco, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico o ácido benzoico.

35

Los productos según la invención presentan sorprendentemente un efecto ventajoso sobre el sistema nervioso central y pueden emplearse para el tratamiento terapéutico de los seres humanos y de los animales. Frente a los compuestos emparentados desde el punto de vista estructural ya conocidos, se caracterizan por una selectividad mayor para el receptor 5-HT<sub>1A</sub> mediante un efecto en parte serotonina-antagonista y menores efectos secundarios.

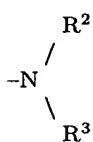
40

Son preferentes los compuestos de la fórmula Y en los que

Y - significa una cadena alquíleno lineal con 2 a 5 átomos de carbono,

Z - significa un grupo de la fórmula

45



50

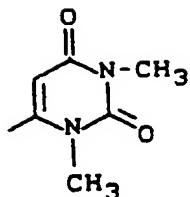
donde

55

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son iguales o diferentes y

- significan hidrógeno, metilo, bencilo o piridilo,
- significan un grupo de la fórmula

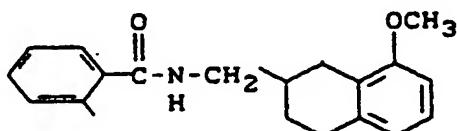
60



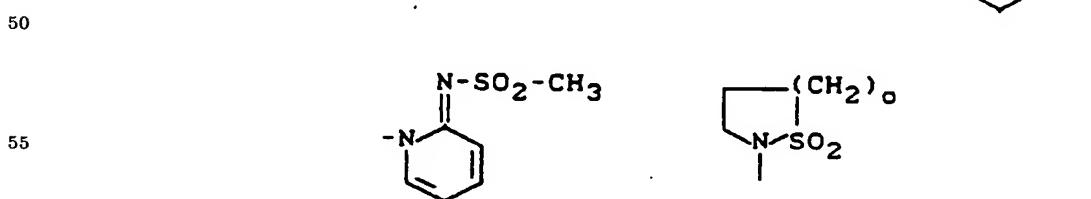
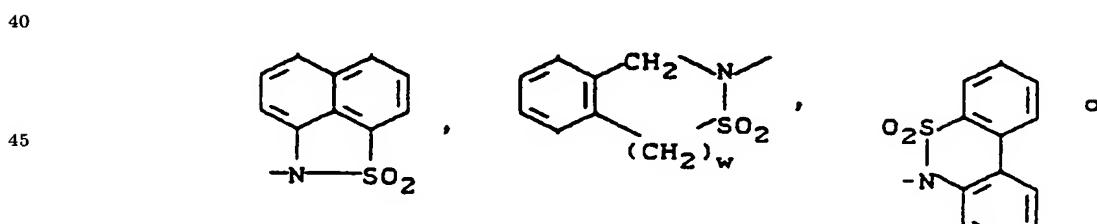
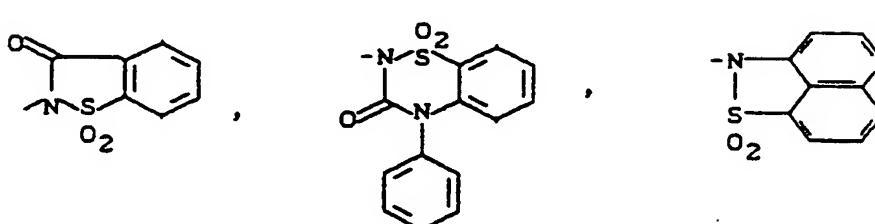
o  
- significan un grupo de la fórmula -COR<sup>9</sup> o SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, donde

R<sup>9</sup> - significa fenilo o etoxi,

15 R<sup>10</sup> - significa fenilo o naftilo, que puede estar substituido por flúor o  
- significa metilo,  
- o significa un grupo de la fórmula



25 o  
R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> junto con el átomo de nitrógeno forman un heterociclo de la fórmula



donde

60 w - significa un número 0, 1 ó 2 y  
o - significa un número 1 ó 2,

R<sup>1</sup> - significa hidrógeno, metilo, propilo o bencilo o  
 - significa un grupo -(Y<sup>1</sup>-Z<sup>1</sup>),

5 donde Y<sup>1</sup> y Z<sup>1</sup> pueden ser iguales o diferentes que Y y Z y tienen el significado de  
 Y y Z anteriormente indicado

A y D significan un grupo de la fórmula -CH<sub>2</sub>-, significan oxígeno o significan la parte CH- o la  
 10 parte N- de un doble enlace C=C- C=N-, con la condición de que únicamente A o únicamente  
 D pueden significar oxígeno,

B - significa un grupo de la fórmula >CH<sub>2</sub> o >CH o significa la parte CH- de un doble enlace  
 C=C- o C=N-,

15 C - significa un grupo de la fórmula ->CH o la parte C- de un doble enlace C=c o C=N,

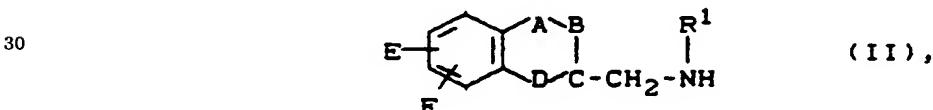
E y F son iguales o diferentes y significan hidrógeno, etoxi, metoxi, flúor, ciano o un grupo  
 de la fórmula -CONR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, donde R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> significan hidrógeno,

E y F significan conjuntamente un ciclohexano o anillo de fenilo,

20 y sus sales.

Además se han encontrado procedimientos para la obtención de los compuestos según la invención de la fórmula general (I), caracterizados porque

25 [A] se hacen reaccionar compuestos de la fórmula general (II)



35 en la que

A, B, C, D, E, F y R<sup>1</sup> tienen el significado anteriormente indicado,

40 (A1) con agentes de alquilación de la fórmula (III)



en la que

45 Y y Z tienen los significados anteriormente indicados, con la condición de que Z no  
 signifique amino y R<sup>2</sup> no signifique hidrógeno, cuando R<sup>3</sup> signifique alquilo o arilo, y  
 L significa un grupo disociable para los agentes de alquilación,

o

50 (A2) se alquila por reducción con aldehidos de la fórmula (IV)



en la que

55 Z tiene el significado anteriormente indicado e Y<sup>2</sup> significa una cadena alquíleno Y  
 acortada en un grupo metileno,

o

50 (A3) se hace reaccionar con derivados de ácido reactivos de la fórmula general (V),



en la que

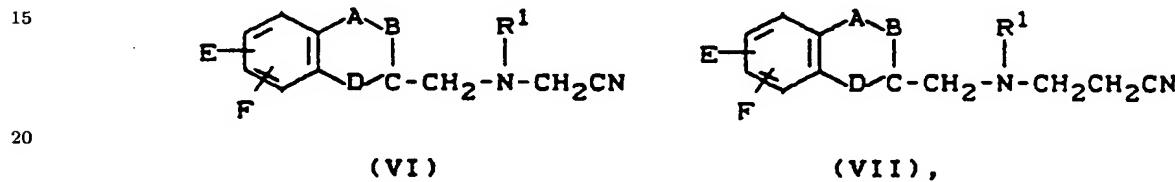
$Y^2$  y  $Z$  tienen los significados indicados en el caso de la variante del procedimiento (A1) y  $M$  significa un grupo disociable para agentes de acilación, y las correspondientes amidas de ácido se reducen con hidrógeno en presencia de un catalizador, con boranos o con hidruros metálicos complejos, o

5 (A4) se alquilan con nitrilos de la fórmula



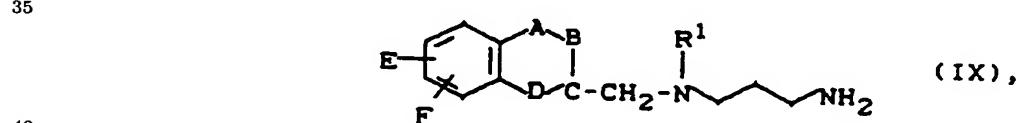
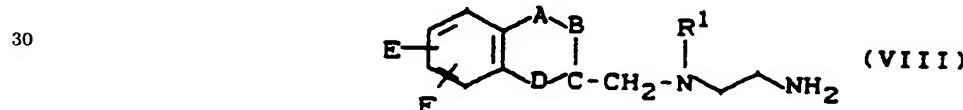
en la que

10  $G$  significa alquilo inferior monoclorado (con 1 a 3 átomos de carbono), vinilo o vinilo sustituido con alquilo inferior (con 1 a 3 átomos de carbono), para dar compuestos de la fórmula (VI) y (VII)



donde

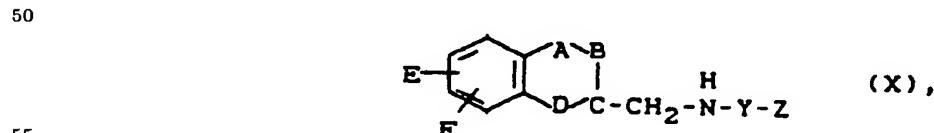
25 A, B, C, D, E, F y  $R^1$  tienen el significado anteriormente indicado, los nitrilos obtenidos se hidrogenan para dar las aminas (VIII) y (IX)



donde

45 A, B, C, D, E, F y  $R^1$  tienen el significado anteriormente indicado, y éstas se hacen reaccionar en forma en sí conocida mediante alquilación, alquilación por reducción, acilación, reacción con isocianatos o sulfonación, o porque

[B] compuestos de la fórmula general (X)



en la que

60 A, B, C, D, E, F, Y y Z tienen los significados anteriormente indicados, con la condición de que  $Z$  no significa amino y  $R^2$  no significa hidrógeno cuando  $R^3$  significa alquilo o arilo,

(B1) se alquilan con agentes de alquilación de la fórmula (XI)



donde

5         $\text{R}^1$  tiene el significado anteriormente indicado y  
L significa un grupo disociable para agentes de alquilación,

o

(B2) se alquilan por reducción con aldehidos de la fórmula (XII)



10      en la que  $\text{R}^{14}$  significa un resto  $\text{R}^1$  acortado en un grupo metileno, o

(B3) se hacen reaccionar con derivados de ácidos reactivos de la fórmula general (XIII)



15

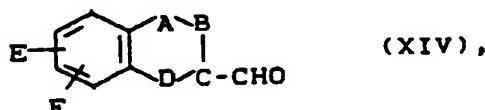
en la que

20       $\text{R}^{14}$  tiene el significado anteriormente indicado y  
M significa un grupo disociable para agentes de acilación, y las amidas de ácido co-  
respondientes se reducen con hidrógeno en presencia de un catalizador o con hidruros  
metálicos complejos,

o porque

[C] se aminas por reducción en forma en sí conocida aldehidos de la fórmula (XIV)

25



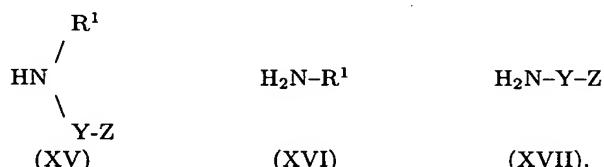
en la que

35

A, B, C, D, E y F tienen el significado anteriormente indicado,

con aminas de la fórmula (XV), (XVI) o (XVII)

40



45

donde

50

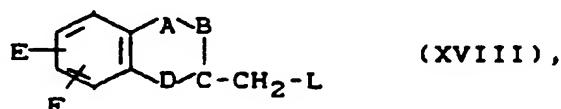
$\text{R}^1$ , Y y Z tienen el significado anteriormente indicado con la condición de que Z no  
significa amino y  $\text{R}^2$  no significa hidrógeno cuando  $\text{R}^3$  significa alquilo o arilo,

o porque

[D] se hacen reaccionar compuestos de la fórmula general (XVIII)

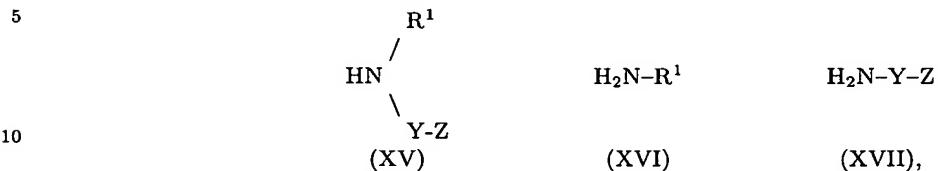
55

60



en la que

A, B, C, D, E y F y X tienen el significado anteriormente indicado y  
L significa un grupo disociable para agentes de alquilación, con aminas de las fórmulas

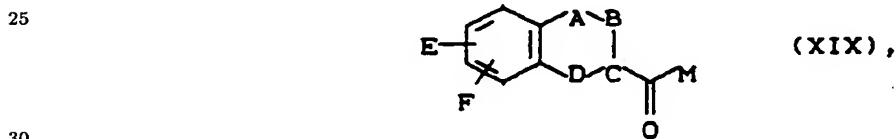


donde

$\text{R}^1$ , Y y Z tienen el significado anteriormente indicado, con la condición de que  
Z no significa amino y  $\text{R}^2$  no significa hidrógeno cuando  $\text{R}^3$  significa alquilo o  
arilo,  
o se hacen reaccionar con una azida alcalina y a continuación se reduce la función azido  
a una función amino,

o porque

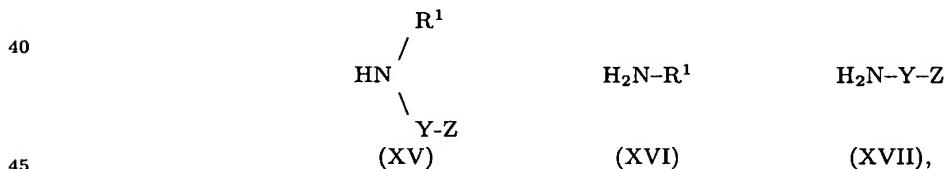
[E] se hacen reaccionar derivados reactivos de ácidos carboxílicos de la fórmula (XIX)



en la que

A, B, C, D, E y F tienen el significado anteriormente indicado, y  
M significa un grupo disociable para agentes de alquilación,

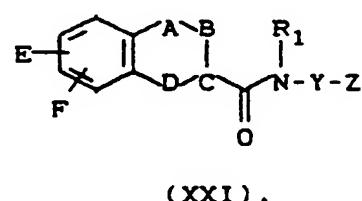
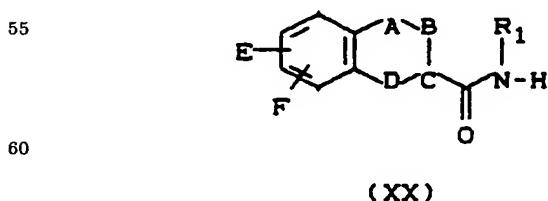
con aminas de las fórmulas



donde

$\text{R}^1$ , Y y Z tienen el significado anteriormente indicado, con la condición de que Z no  
significa amino, y  $\text{R}^2$  no significa hidrógeno, cuando  $\text{R}^3$  significa alquilo o arilo,

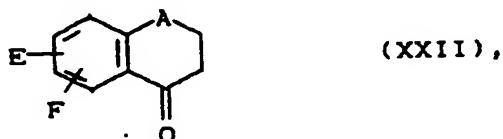
y las amidas así obtenidas de las fórmulas



en las que

A, B, C, D, E, F, R<sup>1</sup>, Y y Z tienen el significado anteriormente indicado,  
 5 se reducen catalíticamente con hidrógeno, con hidruros metálicos complejos o con boranos,  
 o porque  
 [F] se hacen reaccionar compuestos de la fórmula general (XXII)

10



15

en la que A, E y F tienen el significado anteriormente indicado, con formaldehido o aminas de la  
 20 fórmula (XV)

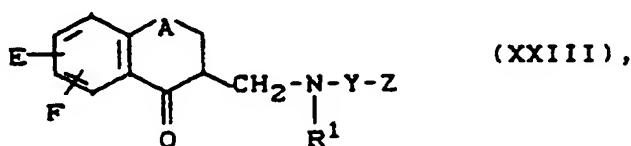
25



30

en la que  
 R<sup>1</sup>, Y y Z tienen el significado anteriormente indicado, con la condición de que Z no  
 significa amino y R<sup>2</sup> no significa hidrógeno cuando R<sup>3</sup> significa alquilo o arilo,  
 35 y los productos intermedios obtenidos de la fórmula general (XXIII)

40



45

en la que

A, E, F, R<sup>1</sup>, Y y Z tienen el significado anteriormente indicado,  
 50 se hacen reaccionar a continuación con hidrógeno mediante reducción de la función carbonilo o  
 mediante reducción parcial de la función carbonilo para dar la función alcohol, a continuación  
 eliminación de agua y en caso dado una hidrogenación del doble enlace C=C-.

Los esquemas de fórmulas siguientes explican los procedimientos para la obtención de los compuestos  
 55 según la invención de la fórmula general I:

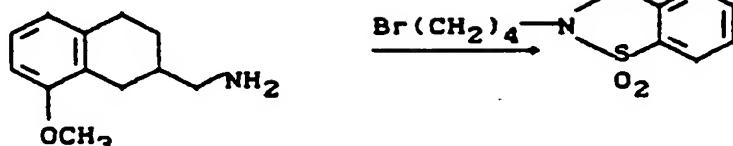
(Ver Procedimientos en las páginas siguientes)

60

Procedimiento A:Variante A1:

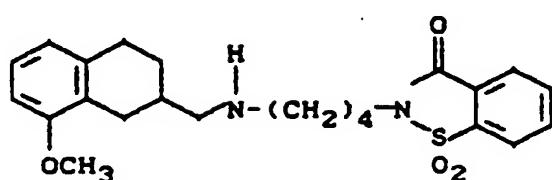
5

10



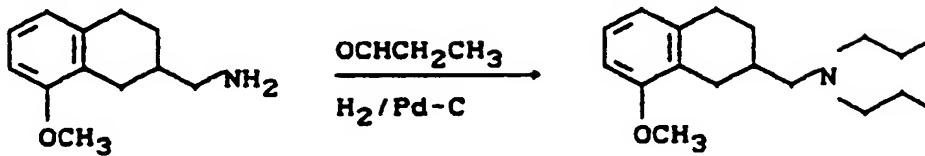
15

20

Variante A2:

25

30



35

40

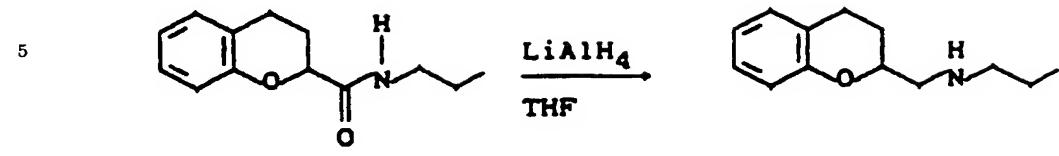
45

50

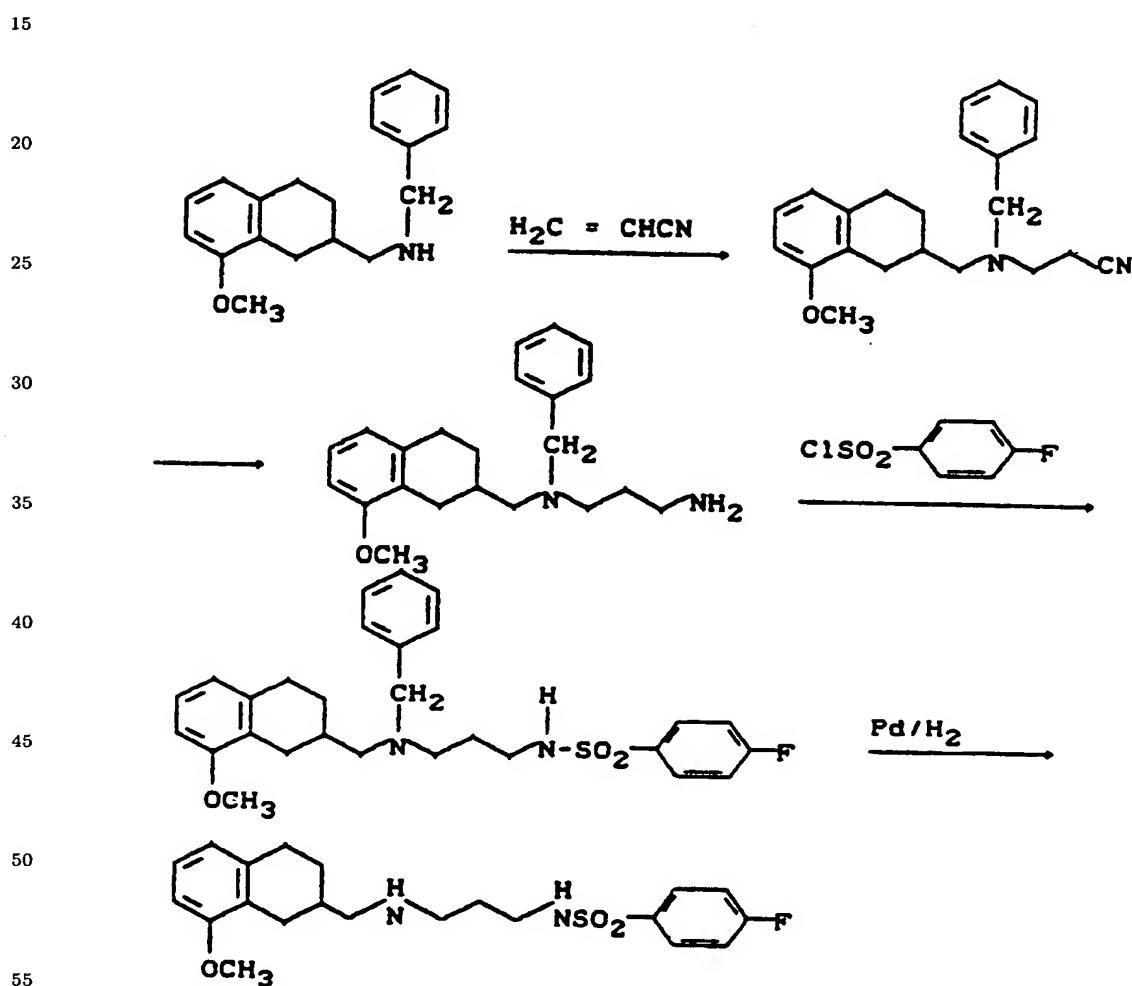
55

60

### Variante A3:

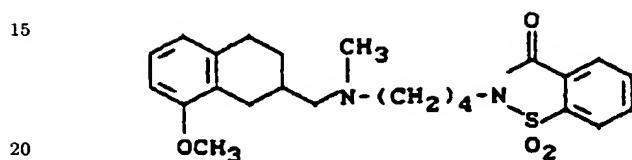
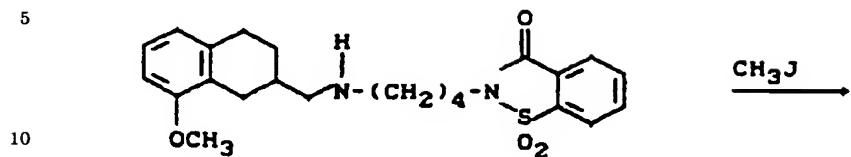


**Variante A4:**

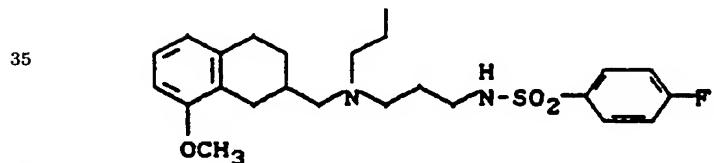
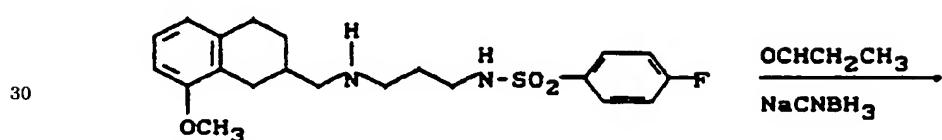


Procedimiento B:

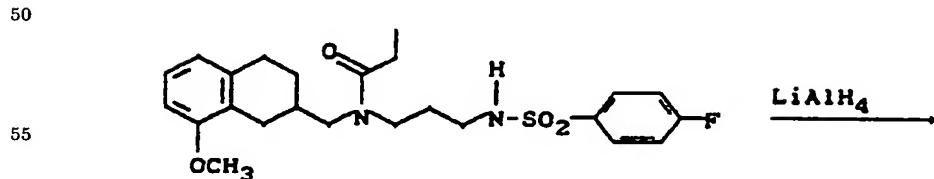
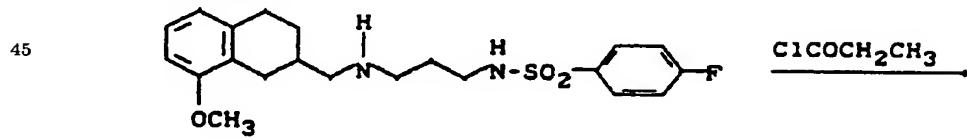
### Variante B1:

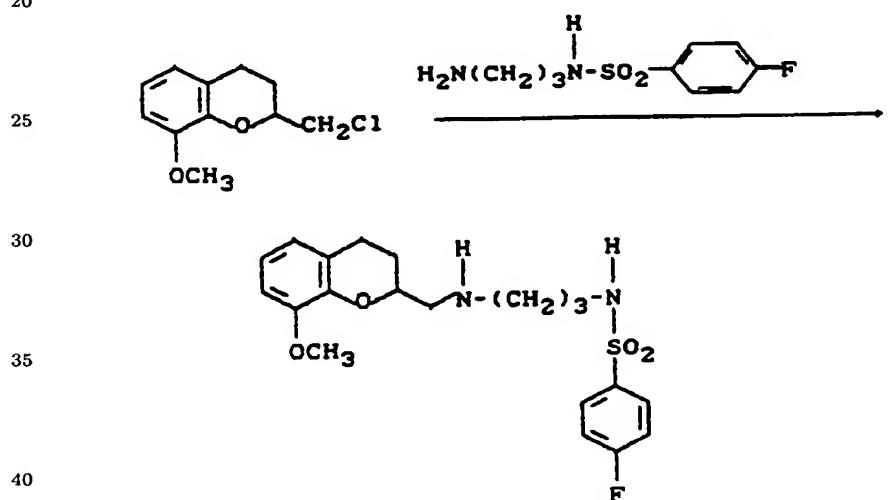
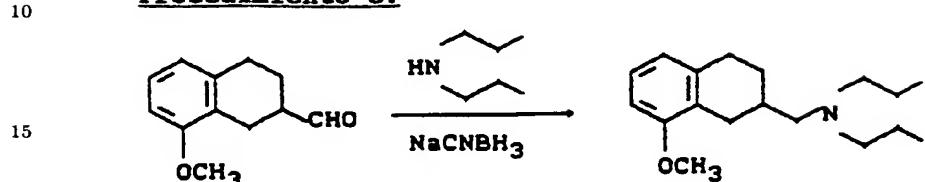
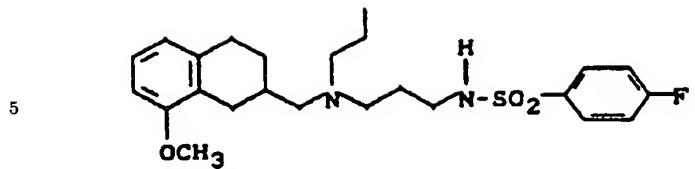


85 Variante B2:

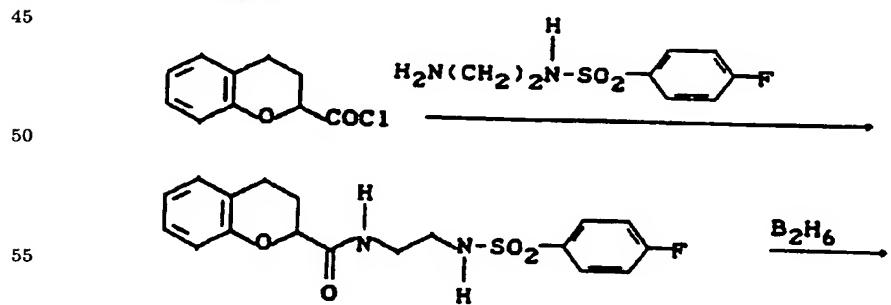


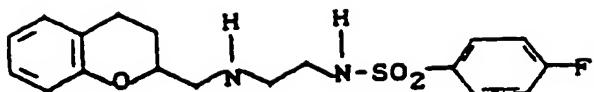
**Variante B3:**





**Procedimiento E:**

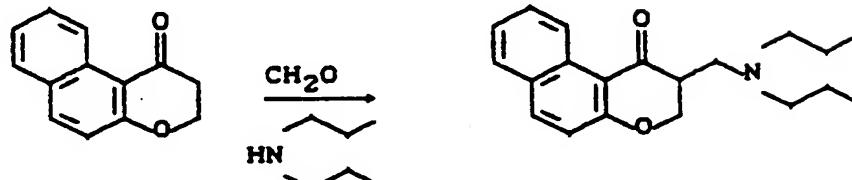




Procedimiento F:

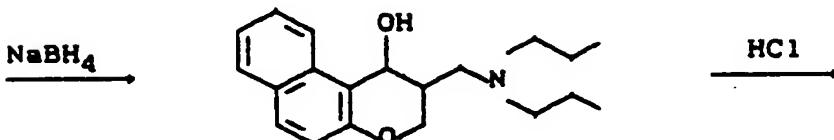
10

15



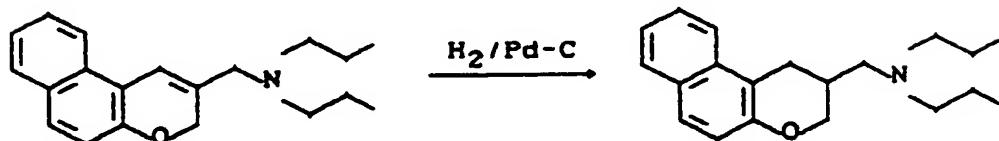
20

25



30

35



Las aminas de las fórmulas (II) y (X), empleadas como materiales de partida, son en sí conocidas y pueden prepararse en forma en sí conocida a partir de las cetonas correspondientes mediante aminación por reducción, alquilación o alquilación por reducción (véase GB 1 043 857, J. Med. Chem. 29, 1619, 1968, J. Med. Chem. 11, 844 (1968), EP-A 0 192 288). P.A. Robins, J. Walev, J. Chem. Soc. 1958, 409, J. Chem. Soc. 1942, 689).

Como disolventes para la reacción de las aminas (II) y (X) con los agentes de alquilación (III) y (XI) pueden emplearse en este caso los disolventes orgánicos usuales, que no se modifiquen bajo las condiciones de la reacción. A éstos pertenecen preferentemente alcoholes tales como metanol, etanol, propanol o isopropanol, o éteres tales como dietileter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetileter o butilmetileter, o cetonas tales como acetona o butanona, o amidas tales como dimetilformamida o hexametilfósforotriamida, odimetilsulfóxido, acetonitrilo, ácido acético o hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo o tetracloruro de carbono, o piridina, picolina o N-metilpiperidina. Igualmente pueden emplearse mezclas de los disolventes citados.

Como bases son adecuadas las bases inorgánicas u orgánicas usuales. A éstas pertenecen preferentemente hidróxidos alcalinos tales como por ejemplo hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, o carbonatos alcalinos tales como carbonato de sodio o carbonato de potasio, o alcoholatos alcalinos tales como por ejemplo metanolato de sodio o de potasio o etanolato de sodio o de potasio, o aminas orgánicas tales como trietilamina, picolina o N-metilpiperidina, o amidas tales como amida de sodio o isopropilamida de litio, o compuestos orgánicos metálicos tales como butillitio o fenillitio.

Los grupos dissociables para los agentes de alquilación (L) son en sí conocidos (Lit. H.R. Christen, Grundlagen der organischen Chemie Sauerländer-Diesterweg -Salle 1975). A modo de ejemplo pueden citarse en este caso cloro, bromo, yodo, tosilato, mesilato o el grupo  $\text{-SO}_2\text{CF}_3$ .

Los grupos dissociables para los agentes de acilación (M) son en sí conocidos (Lit. H.R. Christen,

Grundlagen der organischen Chemie, Sauerländer-Diesterweg -Salle 1975). A modo de ejemplo pueden citarse en este caso cloro, bromo, alcoxi (con 1 a 4 átomos de carbono), ariloxi, imidazolilo, tiazolilo, metanosulfoniloxi o alcoxi (con 1 a 4 átomos de carbono)carbonilo.

5 La reacción se lleva a cabo en general en un intervalo de temperaturas de 0°C hasta +150°C, preferentemente en el intervalo que va desde la temperatura ambiente hasta +80°C.

La reacción se lleva a cabo en general a presión normal. No obstante es posible también llevar a cabo la reacción a presión más elevada o a presión más reducida.

10 Como aceleradores de la reacción se emplean en general yoduros alcalinos, siendo preferentes yoduro de sodio o yoduro de potasio.

La base se empleará en este caso en una cantidad de 1 a 5, preferentemente de 1 a 2 moles, referido a 15 1 mol del compuesto halogenado. El compuesto halogenado se empleará preferentemente en una cantidad en exceso de hasta 10 veces, preferentemente en una cantidad en exceso de hasta 5 veces superior a la de los compuestos de la fórmula (II) o (X).

20 La alquilación por reducción de las aminas (II) y (X) con los aldehidos (IV) y (XIII) se lleva a cabo en general en una sola etapa. Si la amina (II) es una amina primaria podrá llevarse a cabo también la reacción en dos etapas, obteniéndose en primer lugar una base de Schiff o bien una enamina.

25 La obtención de las bases de Schiff o bien de las enaminas en la primera etapa se lleva a cabo en disolventes orgánicos inertes, en caso dado en presencia de un catalizador y en caso dado en presencia de un agente enlazador del agua. El procedimiento según la invención puede llevarse a cabo en dos etapas, es decir con aislamiento de los productos intermedios. Igualmente es posible llevar a cabo la reducción como procedimiento en un solo recipiente.

30 Como disolventes inertes son adecuados en este caso los disolventes orgánicos usuales, que no se modificuen bajo las condiciones de la reacción. A éstos pertenecen preferentemente alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, o isopropanol, o éteres tales como dietiléter, butilmethyléter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimethyléter o dietilenglicoldimethyléter, o hidrocarburos halogenados tales como por ejemplo cloruro de metileno, cloroformo o tetracloruro de carbono, o hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno o fracciones de petróleo o amidas tales como dimetilformamida o hexaúmidofosforotriamida o ácido acético. Es posible además emplear mezclas de los disolventes citados.

35 Como catalizadores se emplean en general ácidos protónicos. A éstos pertenecen preferentemente ácidos inorgánicos tales como por ejemplo ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, o ácidos carboxílicos orgánicos con 1 a 6 átomos de carbono, en caso dado substituidos por flúor, cloro y/o bromo, tales como por ejemplo ácido acético, ácido trifluoracético, ácido tricloroacético o ácido propiónico, o ácidos sulfónicos con restos alquilo con 1 a 4 átomos de carbono o con restos arilo tales como por ejemplo ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico o ácido toluenosulfónico.

40 El agua formada durante la reacción puede eliminarse en caso dado en mezcla con el disolvente empleado durante o tras la reacción por ejemplo mediante destilación o mediante adición de agentes enlazantes del agua tal como por ejemplo pentóxido de fósforo o preferentemente mediante tamiz molecular.

45 La reacción se lleva a cabo en general en un intervalo de temperaturas de 0°C hasta 150°C, preferentemente de +20°C hasta +100°C.

50 La reacción puede llevarse a cabo a presión normal, o a presión más elevada, y a presión más reducida (por ejemplo de 0,5 a 5 bares). En general se trabaja a presión normal.

55 En la realización se empleará el compuesto (XV) en una cantidad de 0,1 a 10, preferentemente de 0,5 a 5 moles, referido a 1 mol de los compuestos (II) o (X).

60 La reducción de las bases de Schiff o bien de las enaminas en la segunda etapa se lleva a cabo bien mediante hidrógeno en agua o en un disolvente orgánico inerte tal como alcoholes, éteres o hidrocarburos halogenados, o sus mezclas, con catalizadores tales como níquel Raney, paladio, paladio sobre carbón animal o platino, o con hidruros en disolventes inertes, en caso dado en presencia de un catalizador.

Preferentemente se llevará a cabo la reacción con hidruros, tales como borohidruros complejos o hi-

druros de aluminio. En este caso se emplearán de forma especialmente preferente borohidruro de sodio, hidruro de litio y de aluminio o cianoborohidruro de sodio.

Como disolventes son adecuados en este caso todos los disolventes orgánicos inertes, que no se modificuen bajo las condiciones de la reacción. A éstos pertenecen preferentemente alcoholes tales como metanol, etanol, propanol o isopropanol, o éteres tales como dietiléter, dioxano, tetrahidrofurano, glicol-dimetiléter o dietilenglicoldimetiléter o amidas tales como hexametilfósforotriamida o dimetilformamida, o ácido acético. Igualmente es posible emplear mezclas de los disolventes citados.

10 Como catalizadores en la reducción con cianoborohidruro de sodio se emplearán en general ácidos protónicos. A éstos pertenecen preferentemente ácidos inorgánicos tales como por ejemplo ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, o ácidos carboxílicos orgánicos con 1 a 6 átomos de carbono, en caso dado substituidos por flúor, cloro, y/o bromo, tales como por ejemplo ácido acético, ácido trifluoracético, ácido tricloroacético o ácido propiónico, o ácidos sulfónicos con restos alquilo con 1 a 4 átomos de carbono o con restos arilo tales como por ejemplo ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico o ácido toluenosulfónico.

En la realización del procedimiento según la invención se ha revelado como conveniente llevar a cabo la reacción de los aldehidos (IV) o (XII) con las aminas (II) y (X) en un disolvente inerte, preferentemente en ácido acético o alcoholes tales como por ejemplo metanol, etanol, propanol o isopropanol, sus mezclas, en presencia de ácidos inorgánicos u orgánicos tales como por ejemplo ácido clorhídrico o ácido acético, y en presencia de un agente reductor, preferentemente de hidruros complejos tales como borohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio, en caso dado en presencia de un agente eliminador del agua, preferentemente tamiz molecular, en forma de procedimiento en un solo recipiente.

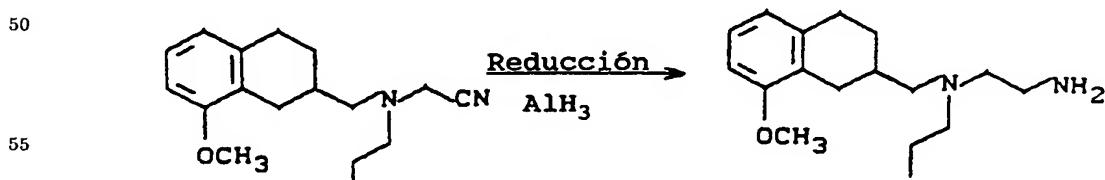
25 En este caso se llevará a cabo la reacción en un intervalo de temperaturas de 0°C hasta +150°C, preferentemente de 0°C hasta +100°C a presión normal. Igualmente es posible llevar a cabo la reacción a presión reducida o a presión más elevada (por ejemplo en el tubo de bomba).

30 La transformación de los grupos funcionales en otros grupos funcionales en los procedimientos de obtención anteriormente indicados se lleva a cabo según el tipo de los grupos funcionales mediante oxidación, reducción, hidrólisis o mediante reacción con reactivos electrófilos y se explicará a continuación.

35 1. La reducción de los grupos nitrilo para dar grupos amino se lleva a cabo en general con hidruros metálicos, preferentemente con hidruro de litio y de aluminio, hidruro de aluminio (preparado por ejemplo mediante reacción de hidruro de litio y de aluminio con ácido sulfúrico al 100 % o con cloruro de aluminio (o sus mezclas en disolventes inertes tales como éteres o hidrocarburos clorados, preferentemente en éteres tales como por ejemplo tetrahidrofurano, dietiléter o dioxano en un intervalo de temperaturas de -20°C hasta +100°C, preferentemente de 0°C hasta +50°C, a presión normal.

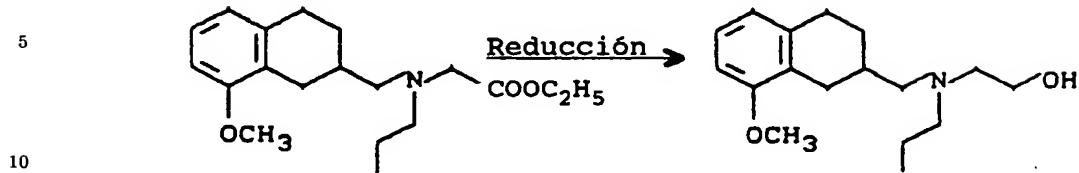
40 40 La reducción es posible además mediante hidrogenación de los nitrilos en disolventes inertes tales como alcoholes, por ejemplo metanol, etanol, propanol o isopropanol en presencia de un catalizador de metal noble tal como platino, paladio, paladio sobre carbón animal o níquel Raney, en un intervalo de temperaturas de 0°C hasta +150°C, preferentemente desde la temperatura ambiente hasta +100°C, a presión normal o a presión más elevada.

La reacción puede representarse por medio del esquema siguiente:



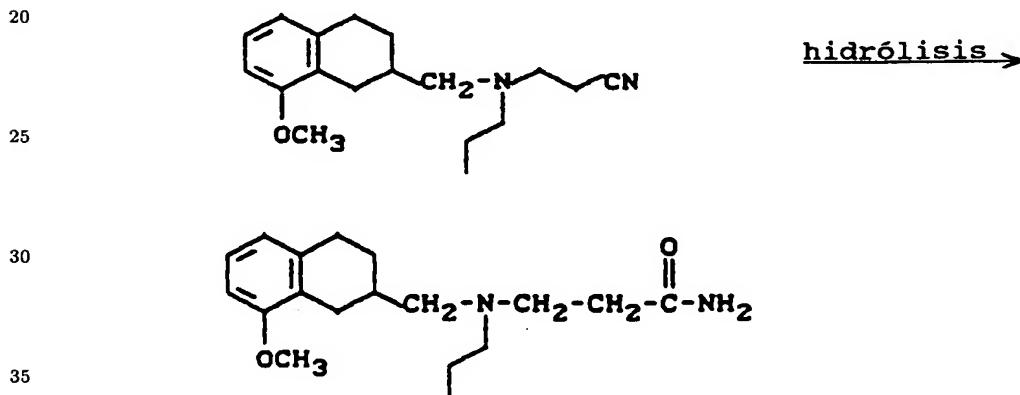
2. La reducción de los grupos alcoxycarbonilo en grupos alcoholícos se lleva a cabo en general con hidruros, preferentemente con hidruro de litio y de aluminio en disolventes inertes tales como éteres, hidrocarburos o hidrocarburos halogenados o sus mezclas, preferentemente en éteres tales como por ejemplo dietiléter, tetrahidrofurano o dioxano en un intervalo de temperaturas de 0°C hasta +150°C, preferentemente de +20°C hasta +100°C, a presión normal.

La reacción puede representarse por medio del esquema siguiente:



- 15 3. La hidrólisis de los grupos nitrilo para dar grupos carbonamido se lleva a cabo en general con ayuda de ácidos minerales fuertes, preferentemente con ácido clorhídrico en disolventes inertes tales como agua y/o alcoholes tales como por ejemplo metanol, etanol, propanol o isopropanol en un intervalo de temperaturas de 0°C hasta +150°C, preferentemente de +20°C hasta +100°C, a presión normal.

La reacción puede representarse por medio del esquema siguiente:

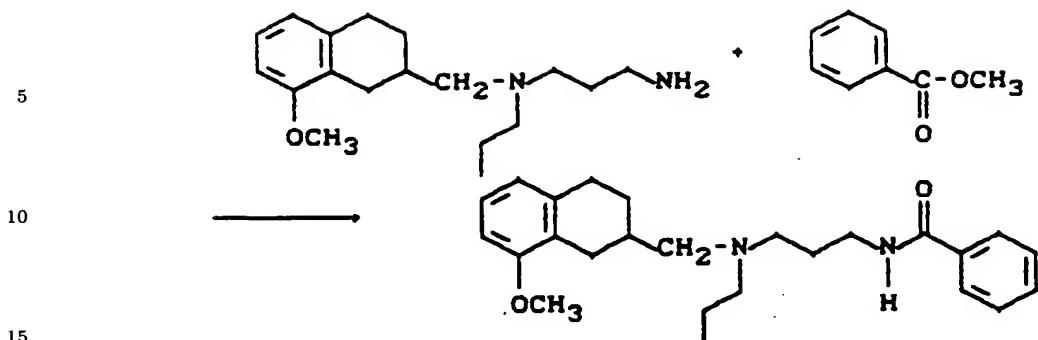


4. Mediante reacción de compuestos NH-o OH-ácidos (Z en la fórmula (I) significa  $\text{NR}^2\text{R}^3$ , donde  $\text{R}^2 = \text{H}$  y  $\text{R}^3 = \text{H}$ , alquilo, arilo o aralquilo), con reactivos electrófilos, se obtiene una pluralidad de otros compuestos según la invención:

- 45 a) La transformación de aminas en carbonamidas se lleva a cabo en general mediante reacción con ésteres de ácidos carboxílicos en disolventes inertes tales como éteres, o sus mezclas o hidrocarburos, preferentemente en éteres tales como por ejemplo dietiléter, tetrahidrofurano o dioxano, en caso dado en presencia de bases tales como metales alcalinos, hidruros alcalinos, alcoholatos alcalinos o compuestos orgánicos del litio, preferentemente en presencia de metales alcalinos tal como por ejemplo sodio o hidruros alcalinos tales como por ejemplo hidruro de sodio o hidruro de potasio en un intervalo de temperaturas de +20°C hasta +150°C, preferentemente a la temperatura de ebullición del disolvente empleado a presión normal.

Además es posible obtener las amidas con halogenuros o anhidridos de ácidos carboxílicos, preferentemente con cloruros de ácidos carboxílicos en disolventes inertes tales como éteres, hidrocarburos o hidrocarburos halogenados o sus mezclas, preferentemente en éteres tales como por ejemplo dietiléter, tetrahidrofurano, o hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno o cloroformo, en caso dado en presencia de bases tales como carbonatos alcalinos por ejemplo carbonato de sodio o carbonato de potasio, o aminas orgánicas tales como por ejemplo trietilamina o piridina, en un intervalo de temperaturas de -20°C hasta +100°C, preferentemente de 0°C hasta +60°C, a presión normal.

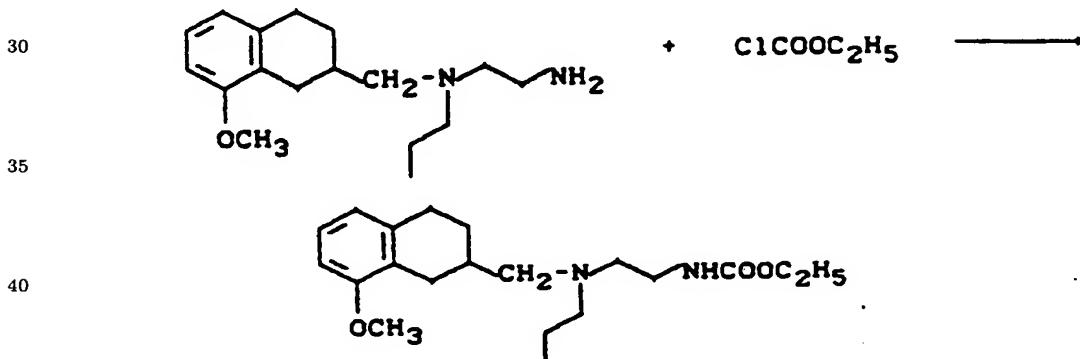
La reacción puede explicarse por medio del esquema siguiente:



- 20 b) La transformación de aminas en carbamatos se lleva a cabo en general con ésteres del ácido carbónico, preferentemente con ésteres del ácido carbónico que porten un resto feniléster o con ésteres del ácido clorocarbónico, en un disolvente inerte tales como éteres, hidrocarburos o hidrocarburos halogenados o sus mezclas, preferentemente en éteres tales como por ejemplo dietiléter, tetrahidrofurano o dioxano, en un intervalo de temperaturas de  $+20^{\circ}\text{C}$  hasta  $+150^{\circ}\text{C}$ , preferentemente de  $+20^{\circ}\text{C}$  hasta  $+100^{\circ}\text{C}$ , a presión normal. La reacción puede llevarse a cabo en un sistema bifásico, conteniendo la fase acuosa una base auxiliar tal como carbonato o bicarbonato de sodio o de potasio.

25 La reacción puede explicarse por medio del esquema siguiente:

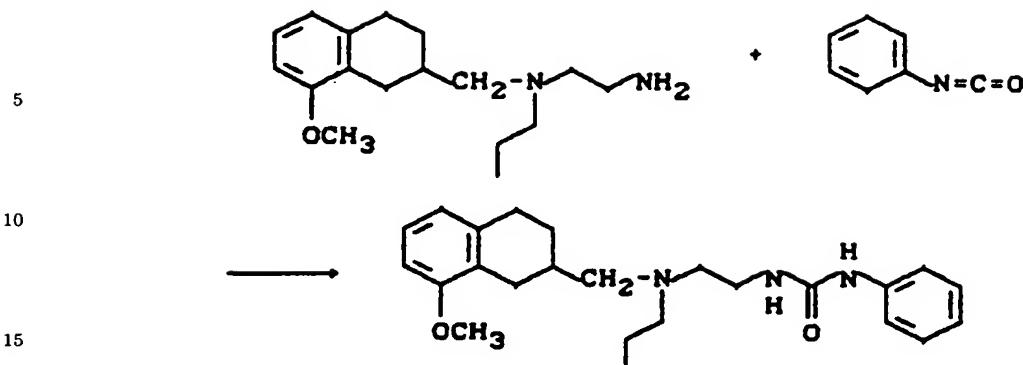
La reacción puede explicarse por medio del esquema siguiente:



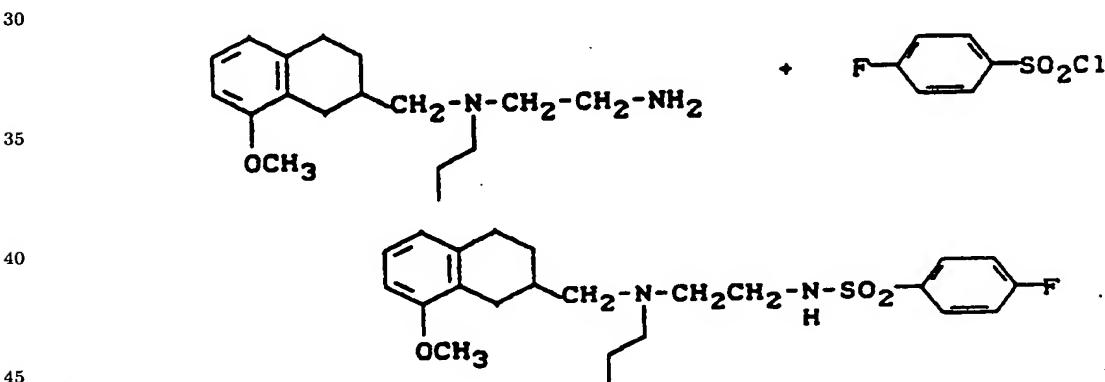
- 45 c) La transformación de aminas en urea se lleva a cabo en general mediante reacción con isocianatos en disolventes inertes tales como éteres, hidrocarburos o hidrocarburos halogenados o sus mezclas, preferentemente en éteres tales como por ejemplo dietiléter o tetrahidrofurano, o en hidrocarburos halogenados tales como por ejemplo cloruro de metileno o cloroformo, en un intervalo de temperaturas de -20°C hasta +150°C, preferentemente de 0°C hasta +100°C, a presión normal.

La reacción puede explicarse por medio del esquema siguiente:

(Ver esquema en la página siguiente)

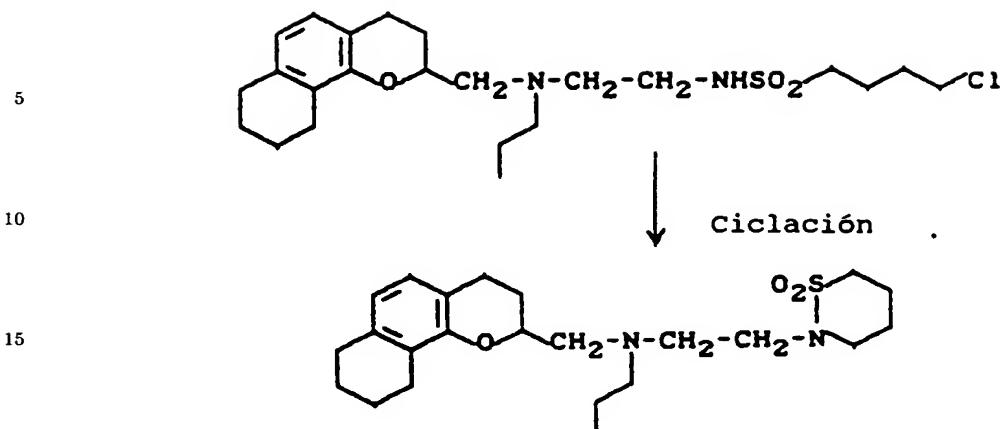


- 20 d) La transformación de aminas en sulfonamidas o bien en derivados de aminosulfamoilo se lleva a cabo en general con halogenuros de ácidos sulfónicos o bien con halogenuros de ácidos amidosulfónicos, preferentemente con los cloruros correspondientes en disolventes inertes tales éteres, hidrocarburos o hidrocarburos halogenados o sus mezclas, preferentemente en hidrocarburos halogenados tales como por ejemplo cloruro de metileno o cloroformo, en caso dado en presencia de bases tales como hidróxidos alcalinos, carbonatos alcalinos, alcoholatos alcalinos o aminas orgánicas, preferentemente con hidróxidos alcalinos tales como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, carbonatos alcalinos tales como por ejemplo carbonato de sodio o carbonato de potasio, o aminas orgánicas tales como por ejemplo trietilamina o piridina, en un intervalo de temperaturas de -20°C hasta +100°C, preferentemente de 0°C hasta +50°C a presión normal.



- 50 e) Se obtienen sulfonamidas cílicas en general mediante reacción de electrófilos intramoleculares, en un disolvente aprótico dipolar, preferentemente en dimetilformamida, hexametilfósforotriamida o dimetilsulfóxido, en caso dado en presencia de bases tales como metales alcalinos, hidruros alcalinos, amidas alcalinas, alcoholatos alcalinos o compuestos orgánicos del litio, preferentemente en presencia de hidruros alcalinos tales como hidruro de sodio o hidruro de potasio, o amidas alcalinas tales como amida de sodio o diisopropilamida de sodio, en caso dado en presencia de cantidades catalíticas de un yoduro alcalino, por ejemplo yoduro de sodio o yoduro de potasio en un intervalo de temperaturas de -20°C hasta +100°C, preferentemente de 0°C hasta +50°C, a presión normal.

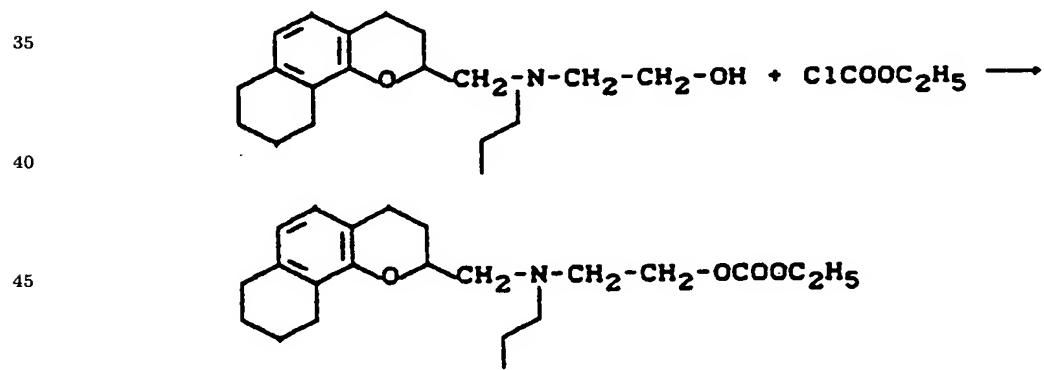
La reacción puede explicarse por medio del esquema siguiente:



- 20 f) La transformación de los grupos hidroxi en ésteres del ácido carbónico se lleva a cabo en general mediante reacción con ésteres del ácido halogenofórmico, preferentemente con ésteres del ácido clorofórmico en disolventes inertes tales como éteres, hidrocarburos o hidrocarburos halogenados, preferentemente en hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno o cloroformo, o en éteres tales como dietiléter o tetrahidrofurano, en caso dado en presencia de bases tales como hidróxidos de alquilo, carbonatos de alquilo o aminas orgánicas, preferentemente en presencia de aminas orgánicas, tales como trietilamina, piridina, picolina o dimetilaminopiridina en un intervalo de temperaturas de -20°C hasta +100°C, preferentemente de 0°C hasta la temperatura ambiente a presión normal.

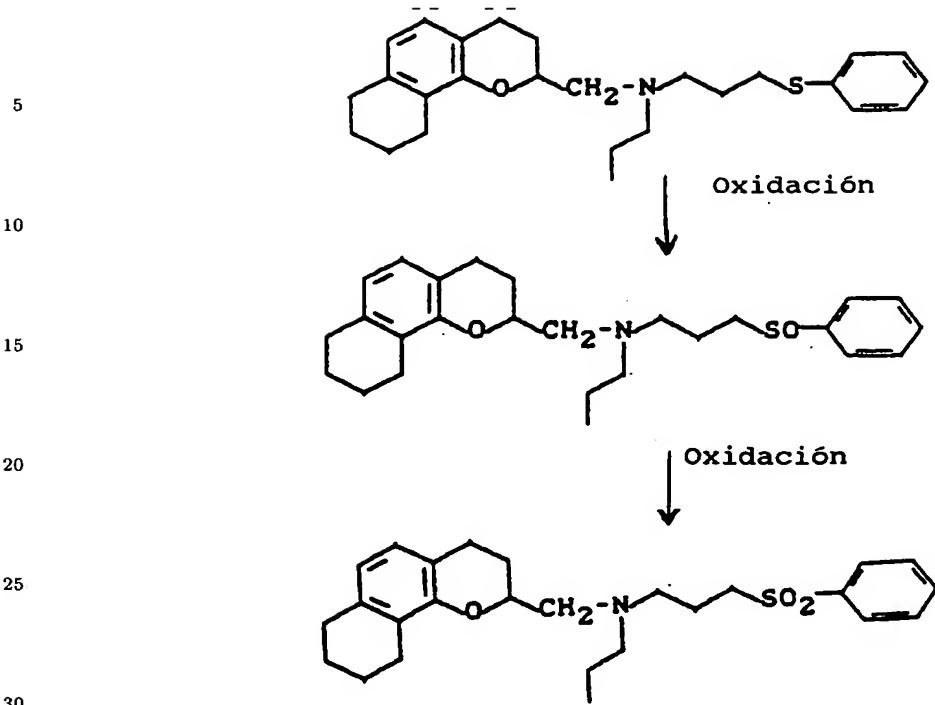
25

30 La reacción puede explicarse por medio del esquema siguiente:



- 50 5. La oxidación de los grupos tioéter para dar sulfóxidos o bien sulfonas se lleva a cabo en general con agentes oxidantes tales como peroxocompuestos o peróxido de hidrógeno propiamente dicho, preferentemente con peróxido de hidrógeno, en disolventes inertes tales como ácidos carboxílicos o anhidridos de ácidos carboxílicos, preferentemente en ácido acético, en un intervalo de temperaturas de -20°C hasta +100°C, preferentemente de 0°C hasta +50°C.

La reacción puede explicarse por medio del esquema siguiente:



<sup>35</sup> Las aminas empleadas como productos de partida de las fórmulas generales (XV), (XVI) y (XVII) son conocidas o pueden prepararse según métodos conocidos [HoubenWeyl's "Methoden der organischen Chemie" tomo XI/1 y XI/2].

Como aminas pueden emplearse por ejemplo según la invención:

40 Amoníaco, metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, butilamina, 4 - dimetilaminobutilamina, 4 - dietilaminobutilamina, 3 - dimetilaminopropilamina, 3 - dietilaminopropilamina, 2 - dimetilaminoetilamina, 2 - dietilaminoetilamina, 2 - amino - 1 - etoxicarbonilamidoetano, 3 - amino - 1 - etoxicarbonilamido - propano, 4 - amino - 1 - etoxicarbonilamidobutano, 3 - aminoquinuclidina, 2 - [(fenilaminocarbonil)amino] etilamina, 2 - [(fenilaminocarbonil)amino]propilamina, 4 - aminometil - piperidina, 4 - (etoxicarbonil)amino - etil - piperidina, N - metilpiperazina, 4 - amino - 1 - carboxietil - piperidina, N,N - dimetilpropiliden - diamina, N,N - dietilpropilendiamina, N,N - dietiletiliden - diamina, N,N - dimetiletilen - diamina, N - (2 - aminoetil)etilcarbamato, N - (2 - aminoetil)propilcarbamato.

Las reacciones de los compuestos de las fórmulas generales (XIX), (XXII) y (XIV) se lleva a cabo con aminas de las fórmulas generales (XV), (XVI) y (XVII) en disolventes orgánicos inertes, en caso dado en presencia de un catalizador y en caso dado en presencia de agentes enlazantes de agua.

Como disolventes inertes son adecuados en este caso los disolventes orgánicos usuales, que no se modificuen bajo las condiciones de la reacción. A éstos pertenecen preferentemente alcoholes tales como metanol, etanol, propanol o isopropanol, o éteres tales como dietiléter, butilmethyléter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimethyléter o dietilenglicoldimethyléter, o hidrocarburos halogenados tales como por ejemplo cloruro de metileno, cloroformo o tetracloruro de carbono, o hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno o fracciones de petróleo, o amidas tales como dimetilformamida o hexametilfósforotriamida, o ácido acético. Además es posible emplear mezclas de los disolventes citados.

Como catalizadores se emplearán en general ácidos. A éstos pertenecen preferentemente ácidos inorgánicos tales como por ejemplo ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, o ácidos sulfónicos o carboxílicos orgánicos, tales como por ejemplo ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido acético o ácido propiónico.

El agua formada durante la reacción puede eliminarse en caso dado en mezcla con el disolvente empleado durante o tras la reacción, por ejemplo mediante destilación o por adición de agentes enlazantes del agua, tal como por ejemplo ácido de fósforo o preferentemente mediante tamiz molecular.

5

Las reacciones se llevan a cabo en general en un intervalo de temperaturas de 0°C hasta +150°C, preferentemente de +20°C hasta +100°C.

La reacción puede llevarse a cabo a presión normal, a presión más elevada o a presión más reducida 10 (por ejemplo de 0,5 a 5 bares). En general se trabaja a presión normal.

Las reducciones de los compuestos de las fórmulas (XX), (XXI) y (XXIII) se lleva a cabo bien mediante hidrógeno en agua o disolventes orgánicos inertes tales como alcoholes, éteres o hidrocarburos halogenados, o sus mezclas, con catalizadores tales como níquel Raney, paladio, paladio sobre carbón animal o platino, o con hidruros en disolventes inertes, en caso dado en presencia de un catalizador.

Preferentemente se llevarán a cabo las reacciones con hidruros, con borohidruros complejos o con hidruros de aluminio. En este caso se emplearán de forma especialmente preferente borohidruro de sodio, hidruro de litio y de aluminio, cianoborohidruro de sodio o ácidos boránicos.

20

Como disolventes son adecuados en este caso todos los disolventes orgánicos inertes, que no se modifiquen bajo las condiciones de la reacción. A éstos pertenecen preferentemente alcoholes tales como metanol, etanol, propanol o isopropanol, o éteres tales como dietileter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetileter o dietilenglicoldimetileter, o amidas tales como hexametilfósforotriamida o dimetilformamida o ácido acético. Igualmente es posible emplear mezclas de los disolventes citados.

Como catalizadores en la reducción con cianoborohidruro de sodio se emplean en general ácidos. A éstos pertenecen preferentemente ácidos inorgánicos tales como por ejemplo ácido clorhídrico ó ácido sulfúrico o ácidos carboxílicos orgánicos o ácidos sulfónicos, tales como por ejemplo ácido acético, ácido trifluoracético, ácido tricloroacético, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico o ácido toluenosulfónico.

La reducción de las amidas de ácido se lleva a cabo bien mediante hidrógeno en agua o en disolventes orgánicos inertes en alcoholes, éteres o hidrocarburos halogenados o sus mezclas, con catalizadores tales como níquel Raney, paladio sobre carbón animal o platino, o con hidruros en disolventes orgánicos, en caso dado en presencia de un catalizador, o con boranos, diboranos o sus compuestos complejos.

Preferentemente se llevarán a cabo las reacciones con hidruros tales como borohidruros complejos o hidruros de aluminio. Se emplearán en este caso de forma especialmente preferente borohidruro de sodio, hidruro de litio y de aluminio, cianoborohidruro de sodio o ácidos boránicos.

Los compuestos de la fórmula general (XIX) son en sí conocidos o pueden prepararse según métodos usuales J. Med. Chem. 1972, 15, 8650, J. Gen. Chem. (USSR) 36, 3856 (1960).

45 Los compuestos de la fórmula (XXII) son conocidos o pueden prepararse según métodos usuales (J. Med. Chem., 1972, 15, Nr. 8, Publs. Soc. Chim. Tr. 1958, 325, J. Am. Chem. Soc. (9, 2341, 1947)).

Los halógenocompuestos de las fórmulas generales (III) y (XI) son conocidos o pueden prepararse según métodos conocidos [Beilstein's Handbuch der organischen Chemie 2, 197, 201, 250, 278; 3, 9, 10; 50 21, 461, 462, 463].

Como halógenocompuestos pueden emplearse por ejemplo según la invención:

Cloroacetonitrilo, 2 - cloropropionitrilo, 3 - clorobutironitrilo, 3 - bromopropilftalimido, 3 - cloropropilftalimida, 2 - bromoetilftalimida, 4 - bromobutilftalimida, 4 - clorobutilftalimida, dietilamina del ácido cloroacético, dimetilamina del ácido cloroacético, cloroacetato de metilo, cloroacetato de etilo, bromoacetato de etilo, bromoacetato de metilo, 2 - δ - bromobutil - 1,2 - benzoisotiazol - 3(2H) - on - 1,1 - dióxido, 2 - γ - bromopropil - 1,2 - benzoisotiazol - 3(2H) - on - 1,1 - dióxido.

60 Los aldehidos empleados como productos de partida de las fórmulas generales (IV) y (XII) son conocidos o pueden prepararse según métodos conocidos [Beilstein's Handbuch der organischen Chemie 1, 594, 629, 662].

- Como aldehidos pueden emplearse por ejemplo según la invención;
- 5      Acetaldehido, propionaldehido, butiraldehido, benzaldehido.
- Los compuestos según la invención pueden emplearse como productos activos en medicamentos.
- 10     Los productos según la invención tienen una afinidad especialmente elevada con respecto a los receptores 5-hidroxi-triptamina del tipo 5-HT<sub>1</sub>.
- 15     Tienen efectos agonísticos, parcialmente agonísticos o antagonistas en el receptor de la serotonina. En comparación con los compuestos conocidos estructuralmente emparentados presentan sorprendentemente un mayor espectro terapéutico.
- 20     Los ligandos altamente afines descritos en la presente invención para el receptor de la serotonina-1 representan por lo tanto productos activos para el combate contra las enfermedades, que se caractericen por trastornos del sistema serotoninérgico, especialmente en el caso de intervención de los receptores que tienen elevada afinidad para la 5-hidroxitriptamina (tipo 5-HT<sub>1</sub>). Son adecuados por lo tanto para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central tales como estados de ansiedad, de tensión y de depresión, disfunciones sexuales condicionadas por el sistema nervioso central y trastornos del sueño y de la ingestión de los alimentos. Además son adecuados para la eliminación de déficits cognitivos, para mejorar el rendimiento de aprendizaje y de memoria y para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.
- 25     Además estos productos activos son adecuados también para la modulación del sistema cardiovascular. También intervienen en la regulación del riego sanguíneo y representan por lo tanto agentes valiosos para la lucha contra la migraña.
- 30     También son adecuados para la profilaxis y la lucha contra las consecuencias de episodios de infarto cerebral (Apoplexiacerebri) tales como apoplejía, disquemias cerebrales. Igualmente los compuestos según la invención pueden emplearse para el combate contra los estados de dolor. También son adecuados para combatir las enfermedades del tracto intestinal, que se caractericen por trastornos del sistema serotoninérgico así como también mediante trastornos del balance de hidratos de carbono.
- 35     Los nuevos productos activos pueden transformarse de manera conocida en formulaciones usuales, tales como tabletas, grageas, píldoras, granulados, aerosoles, jarabes, emulsiones, suspensiones y soluciones, con empleo de excipientes o disolventes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. En este caso debe estar presente el compuesto terapéuticamente activo respectivamente en una concentración de aproximadamente 0,5 hasta 90% en peso de la mezcla total, es decir en cantidades que sean suficientes para alcanzar el intervalo de dosificación indicado.
- 40     Las formulaciones se preparan por ejemplo mediante extendido de los productos activos con disolventes y/o excipientes, en caso dado con empleo de emulsionantes y/o dispersantes, pudiéndose emplear por ejemplo en el caso en que se utilice agua como diluyente, en caso dado disolventes orgánicos como disolventes auxiliares.
- 45     Como productos auxiliares pueden citarse por ejemplo: agua, disolventes no tóxicos orgánicos, tales como parafinas (por ejemplo fracciones de petróleo), aceites vegetales (por ejemplo aceite de caca-huete/sésamo), alcohol (por ejemplo: alcohol etílico, glicerina), excipientes, por ejemplo harinas minerales naturales (por ejemplo caolines, arcillas, talco, creta), harinas minerales sintéticas (por ejemplo ácidos silícicos altamente dispersados, silicatos), azúcares (por ejemplo azúcar de caña, lactosa y sacarosa), emulsionantes (por ejemplo ésteres de ácidos grasos de polioxietileno, éteres de alcohol grasos de polioxietileno), dispersantes (por ejemplo lignina, lejías sulfíticas, metilcelulosa, almidones y polivinilpirrolidona) y lubricantes (por ejemplo estearato de magnesio, talco, ácido esteárico y sulfato de sodio).
- 55     La aplicación se lleva a cabo de manera usual, preferentemente de manera oral o parenteral, especialmente perlingual o intravenosa. En el caso de la aplicación oral las tabletas pueden contener evidentemente además de los excipientes citados también aditivos tales como citrato sódico, carbonato de calcio y fosfato dicálcico junto con diferentes aditivos tales como almidones, preferentemente almidón de patata, gelatinas y similares. Además pueden emplearse lubricantes, tales como estearato de magnesio, laurilsulfato sódico y talco para el entabletado. En el caso de las suspensiones acuosas pueden combinarse los productos activos además de con los productos auxiliares anteriormente citados con mejoradores del sabor o colorantes diversos. En el caso de la aplicación parenteral pueden emplearse soluciones de los

productos activos con empleo de materiales líquidos adecuados.

En general se ha revelado como ventajoso en el caso de la aplicación intravenosa la administración de cantidades de aproximadamente 0,001 hasta 1 mg/kg, preferentemente aproximadamente 0,01 hasta 0,5 mg/kg de peso corporal para obtener resultados eficaces, y en el caso de la aplicación oral la dosificación 5 asciende aproximadamente de 0,01 hasta 20 mg/kg, preferentemente de 0,1 hasta 10 mg/kg de peso corporal.

No obstante puede ser necesario en caso dado desviarse de las cantidades citadas, y concretamente en 10 función del peso corporal o bien del tipo de la vía de aplicación, del comportamiento individual frente al medicamento, del tipo de su formulación y del instante o bien del intervalo en el que se lleva a cabo la administración. De este modo puede ser suficiente en algunos casos con cantidades menores que las cantidades mínimas anteriormente citadas mientras que en otros casos tendrán que sobrepasarse los límites superiores citados. En el caso de la aplicación de cantidades mayores puede ser recomendable distribuirlas 15 en varias dosis individuales a lo largo del día.

#### *Ejemplos de obtención*

Los valores  $R_f$  indicados respectivamente se determinaron -en tanto en cuanto no se diga otra cosa- mediante cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice (lámina de aluminio, gel de sílice 60 F 254, Firma E. Merck). La visualización de las manchas de substancia se llevó a cabo mediante observación 20 bajo luz UV y/o mediante pulverizado con solución al 1 % de permanganato potásico.

La cromatografía flash se llevó a cabo sobre gel de sílice 60, 0,040 - 0,064 mm, Firma E. Merck, (véase. 25 Still et al., J. Org. Chem. 43, 2923, 1978; para problemas de separación más sencillos véase Aldrichimica Acta 18, 25, 1985). La elución con gradientes de disolventes significa: se comienza con el componente puro, apolar de la mezcla de disolventes se agrega de manera creciente el componente polar del eluyente, hasta que se eluya el producto deseado (control por DC).

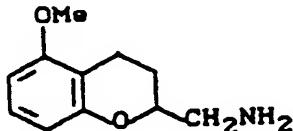
30 En todos los productos se eliminó por destilación finalmente aproximadamente a 13,3 Pa (0,1 Torr) el disolvente. Las sales se guardaron a esta presión durante la noche sobre hidróxido de potasio y/o pentóxido de fósforo.

#### *Compuestos de partida y ejemplos de obtención*

##### 35 Ejemplo 1

###### *2-Aminometil-5-etoxi-cromano.*

40



45

Se agregaron gota a gota a la suspensión a ebullición de 0,30 g (8,2 mmoles), de hidruro de litio y de 50 aluminio en 5 ml de THF, 0,85 g (4,1 mmoles) de 2-carbonamido-5-metoxi-cromano, en 5 ml de THF. Al cabo de 3 horas de calentamiento a reflujo se enfrió y se combinaron sucesivamente con 0,3 ml de agua y 0,5 ml de lejía de hidróxido sódico al 20 %. La filtración sobre gel de sílice y la concentración por evaporación proporcionaron 0,62 g de producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía flash (gradientes de tolueno-acetato de etilo, a continuación de tolueno-etanol).

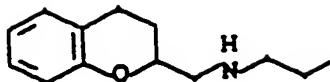
55 Rendimiento: 0,52 g (66 %).

Rf: (Tolueno/metanol 4:1) = 0,16

IR (CHCl<sub>3</sub>): 3389, 3009, 2947, 1607, 1593, 1470.

##### 60 Ejemplo 2

###### *2-(N-Propil)aminometil-cromano*



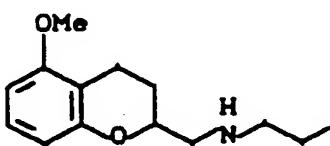
El compuesto se preparó de forma análoga a la descrita en el ejemplo 1.

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3320 (ancho), 3010, 2965, 2879, 1607, 1584, 1490, 1457, 1235.

10 Ejemplo 3

*2-(N-Propil)aminometil-5-metoxi-cromano*

15



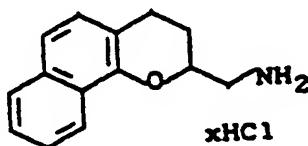
El compuesto se preparó de forma análoga a la descrita en el ejemplo 1.

25 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 0,85 (t; 3H), 1,55 (quint.; 3H), 1,7 (m; 1H), 2,0 (m; 1H), 2,5-3,0 (m; 6H), 3,7 (s; 3H), 4,1 (m, 1H), 6,4 (d; 1H), 6,5 (d; 1H), 7,0 (t, 1H).

Ejemplo 4

30 *Hidrocloruro de 2-aminometil-benzo(h)cromano*

35



40

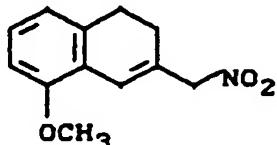
El compuesto se preparó de forma análoga a la del ejemplo 24, a partir de 2-carbonamido-benzo(h)cromano.

Ejemplo 5

45

*1-Metoxi-5,6-dihidro-7-nitrometil-naftalina*

50



55

Se agitaron bajo argón a 70°C, 44,1 g de 8-metoxi-tetralona-2 (0,25 moles) en 402 ml de nitrometano (7,50 moles) y 2,5 ml de etilendiamina durante 3 horas. Una vez que la mezcla se había enfriado a temperatura ambiente, separa mediante filtración por succión un cristalizado amarillo. A partir de la solución se elimina por destilación el nitrometano bajo vacío. El residuo se disuelve en 500 ml de tolueno. Bajo vacío se vuelve a eliminar por destilación el disolvente para eliminar los restos de nitrometano. A continuación se disuelve el residuo de nuevo en 20 ml de tolueno. Una parte insoluble se separa por filtración y la solución se concentra por evaporación hasta 50 ml. A continuación se cromatografía la

solución concentrada sobre 500 g de gel de sílice con tolueno. Tras la concentración por evaporación de la fracción principal se obtiene el producto final en forma de aceite amarillo.

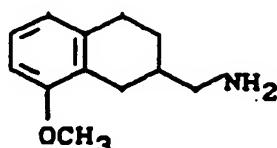
Rendimiento: 40,4 g = 73 % de la teoría.

<sup>5</sup> Rf = 0,45.

Ejemplo 6

10 *2-Aminometil-8-metoxitetralina*

15



20 Se hidrogenan 14,9 g del compuesto del ejemplo 5 (68 mmoles) en 300 ml de metanol con hidrógeno elemental. Como catalizador se emplean 3,4 g de paladiolcarbón activo. La temperatura se limita mediante ligera refrigeración a 25-30°C.

25 A continuación el catalizador se elimina mediante filtración por succión y la solución de la reacción se continua concentrando por evaporación en vacío. A continuación se agregan 300 ml de tolueno y se vuelve a eliminar por destilación en vacío, para eliminar los restos de metanol. El residuo se disuelve de nuevo en 300 ml de tolueno y la solución se lava con solución al 5 % de carbonato potásico y agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio. A continuación el disolvente se elimina de nuevo por destilación en vacío.

30 El producto en bruto se disuelve en 25 ml de tolueno y la solución se aplica sobre 60 g de gel de sílice 60 (Firma Merck). En primer lugar se lava con tolueno y a continuación se eluye el producto final con metanol/trietilamina 95:5. Tras concentración por evaporación de la solución metanólica se obtiene un aceite amarillo claro.

35 Rendimiento: 9,5 g = 73 % de la teoría.

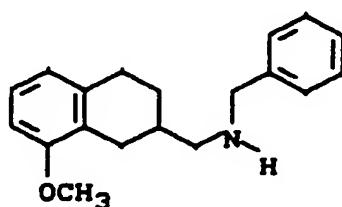
Rf: 0,28 (gel de sílice; metanol/trietilamina 95:5).

40 Ejemplo 7

*2-(N-Bencil)-aminometil-8-metoxitetralina*

45

50



55 Se disuelven 13,4 g de 2-aminometil-8-metoxitetralina (70 mmoles) en 420 ml de metanol. A continuación se agregan gota a gota 3,0 ml de ácido acético (52,5 mmoles). Al cabo de 5 minutos se agregan otros 5,3 g de cianoborohidruro de sodio (84 mmoles). La solución de la reacción se calienta a 60°C y a continuación se agrega gota a gota una solución de 7,4 g de benzaldehido (70 mmoles) en 74 ml de metanol en el transcurso de 30 minutos. A continuación se hierve la mezcla durante 3 horas a reflamo.

60 Tras enfriamiento el disolvente se elimina por destilación en vacío y el residuo se disuelve en 420 ml de diclorometano y 210 ml de agua. La fase orgánica se lava de nuevo con agua y se seca sobre sulfato

de sodio. El disolvente se elimina por destilación de nuevo en vacío y el residuo se agita con 700 ml de dietilester y 140 ml de lejía de hidróxido sódico 5N. La fase orgánica se lava hasta neutralidad con agua y se seca sobre sulfato de sodio. El disolvente se elimina por destilación en vacío.

5 El residuo se cromatografía sobre 200 g de gel de sílice 60 (Firma Merck). Como eluyente se emplea diisopropiléter. El producto final se obtiene en este caso en forma de aceite viscoso incoloro.

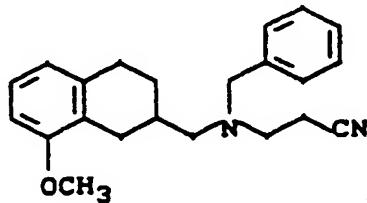
Rendimiento: 11,7 g = 59 % de la teoría.

10 Rf = 0,25 (gel de sílice; tolueno/metanol 95:5).

Ejemplo 8

*2-[N-Bencil-N-2'-cianoetil]-aminometil-8-metoxitetralina*

15



Se hirvieron bajo argón 11,7 g del compuesto del ejemplo 7 (41,6 mmoles) y 0,15 g de acetato de cobre en 13,7 ml de acrilonitrilo (208 mmoles) durante 2 horas a reflamo. A continuación se diluyó la mezcla con 7 ml de acrilonitrilo. Una vez que se había enfriado la mezcla lentamente hasta temperatura ambiente, se 30 enfrió seguidamente durante 2 horas hasta 10°C. El cristalizado se separó mediante filtración por succión y se secó a 40°C bajo vacío.

Rendimiento: 10,6 g = 76 % de la teoría.

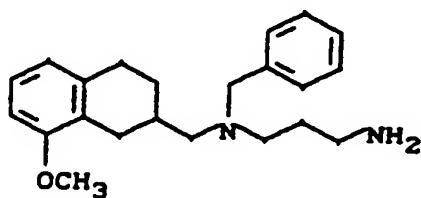
35 Rf = 0,77 (gel de sílice; tolueno/metanol 95:5)

Fp: = 111-112°C.

Ejemplo 9

*40 2-[N-Bencil-N-3'-aminopropil]-aminometil-8-metoxitetralina*

45



Se suspendieron bajo argón 4,8 g de hidruro de litio y de aluminio (125,6 mmoles) en 315 ml de dietilester absoluto. A continuación se agregaron en porciones en el transcurso de 20 minutos 10,5 g del 55 compuesto del ejemplo 8 (31,4 mmoles). La temperatura se limita en este caso mediante ligera refrigeración a 20-25°C. A continuación se agita la mezcla durante otras 3 horas a temperatura ambiente.

A continuación se agrega gota a gota una mezcla constituida por 260 ml de tetrahidrofurano y 60 15 ml de agua. La mezcla se agita durante 30 minutos y a continuación se separa mediante filtración por succión el precipitado. La solución se concentra por evaporación a 250 ml y se introduce bajo agitación en 2,5 litros de agua. La mezcla se extrae con tolueno y la fase orgánica se lava hasta neutralidad con agua y se seca sobre sulfato de sodio. Una vez que se había eliminado el disolvente bajo vacío, quedó el

producto final en forma de aceite amarillo claro.

Rendimiento: 10,1 g = 95 % de la teoría.

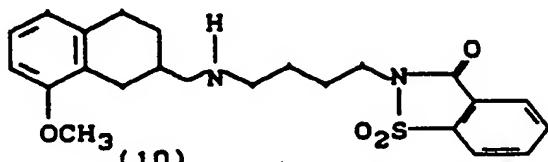
5 Rf = 0,32 (gel de sílice; metanol/tolueno 95:5).

Ejemplo 10 y Ejemplo 11

2-{N-[4-(1,1-Dióxido-3-oxo-2,3-dihidro-benzoisotiazol-2-il) butil]aminometil}-8-metoxitetalina

10

15

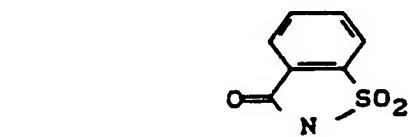


20

2-{N-di[4-(1,1-Dióxido-3-oxo-2,3-dihidro-benzoisotiazol-2-il) butil]aminometil}-8-metoxitetalina.

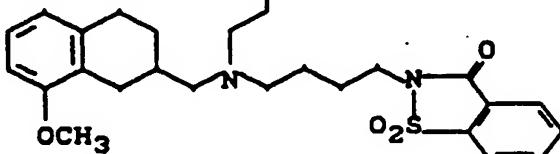
25

30



35

40



Se agitan 0,95 g de 2-aminometil-8-metoxitetalina (5 mmoles), 0,70 ml de trietilamina (5 mmoles) y 1,59 g de 2-(4-bromobutil)-1,2-benzoisotiazol-3(2H)-on-1,1-dióxido (5 mmoles) en 19 ml de dimetilformamida durante 24 horas a 40°C. A continuación se introduce bajo agitación la solución de la reacción en una mezcla constituida por 190 ml de solución al 5% de cloruro de sodio, 60 ml de tolueno y 5 ml de ácido clorhídrico 1N. Una vez que se separó la fase orgánica, se agitó la fase acuosa con el producto final precipitado en forma de hidrocloruro resinoso, con 60 ml de tolueno y 7 ml de trietilamina (50 mmoles). La fase orgánica se separa de nuevo, se lava hasta neutralidad con agua y se seca sobre sulfato de sodio. El disolvente se elimina por destilación bajo vacío. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice 60 (Firma Merck). Tolueno/metanol 85:15 sirve en este caso como eluyente. Las fracciones principales obtienen ambos productos finales en forma de aceites viscosos amarillos.

Ambas bases pueden precipitarse en forma de hidrocloruro a partir de la solución toluénica con solución etérea de cloruro de hidrógeno.

55

Ejemplo 10.

Rendimiento: 0,59 g = 28 % de la teoría.

60

Rf: 0,30 gel de sílice; (tolueno/metanol 85:15).

## Ejemplo 11.

Rendimiento: 0,50 g = 15 % de la teoría

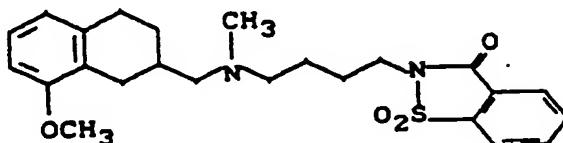
5 Rf: 0,73 gel de sílice; (tolueno/metanol 85:15).

## Ejemplo 12

2-{N-Metil-N[4-(1,1-dióxido-3-oxo-2,3-dihidro-benzoisotiazol -2-il)butil]aminometil}-8-metoxitetalina

10

15



20 Se agitan 2,9 g de 2-aminometil-8-metoxitetalina (15 mmoles), 2,1 ml de trietilamina (15 mmoles) y 4,8 g de 2-(4-bromobutil)-1,2-benzoisotiazol-3(2H)-on-1,1-dióxido (15 mmoles) en 58 ml de dimetilformamida durante 50 horas a 40°C. A continuación se agrega gota a gota una solución constituida por 1,4 g de yoduro de metilo (10 mmoles) y 32 ml de dimetilformamida y se agita durante otras 18 horas a 40°C.

25 A continuación se introduce bajo agitación la mezcla de la reacción en una mezcla constituida por 600 ml de agua, 3,8 g de carbonato de potasio (27,5 mmoles) y 300 ml de tolueno. La fase orgánica se lava hasta neutralidad con agua y se secan sobre sulfato de sodio. El disolvente se elimina por destilación en vacío. El residuo se disuelve en una mezcla de diisopropiléter-tolueno (80:20) y se purifica mediante filtración a través de 20 g de gel de sílice. A partir del residuo obtenido tras eliminación por destilación 30 del disolvente se aísla el producto final mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice 60 (Firma Merck). Como eluyente se emplea en este caso acetato de etilo.

A partir de la solución toluénica puede precipitarse en forma de producto sólido el hidrocloruro con solución etérica de cloruro de hidrógeno.

35

Rendimiento: 0,85 = 12,9 % de la teoría.

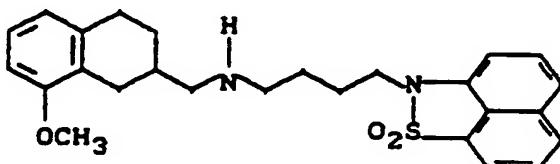
Rf = 0,25 (gel de sílice; acetato de etilo o tolueno/metanol 95:5).

## 40 Ejemplo 13 y Ejemplo 14

2-{N-[4-(1,1-Dióxido-2H-naft[1,8-cd]isotiazol-2-il)butil] -aminometil}-8-metoxitetalina.

45

50



(13)

55 2-{N-di[4-(1,1-Dióxido-2H-naft[1,8-cd]isotiazol-2-il)butil] aminometil}-8-metoxitetalina

(Ver fórmula en la página siguiente)

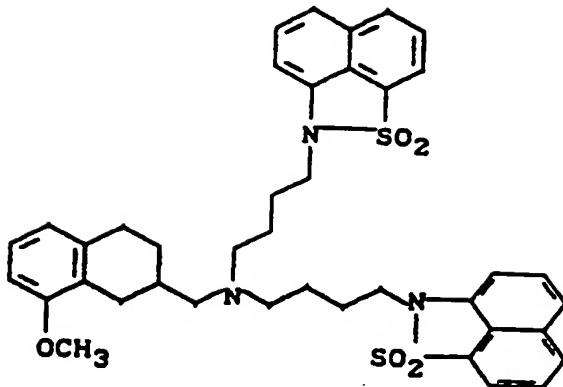
60

5

(14)

10

15



Se agitan 1,6 g de 2-amino-8-metoxitetalina (8,4 mmoles), 1,16 ml de trietilamina (8,4 mmoles) y 20 1,59 g de 2-(4-bromobutil)-2H-naft[1,8-cd]isotiazol-1,1-dióxido en 32 ml de dimetilformamida durante 48 horas a 40°C. A continuación se introduce bajo agitación la mezcla de la reacción en una mezcla constituida por 320 ml de solución al 5 % de cloruro de sodio, 100 ml de tolueno, 8,4 ml de ácido clorhídrico 1N y kieselgur. El kieselgur con el producto final fijado en el mismo -hidrocloruro- se separa mediante filtración por succión y se introduce en una mezcla constituida por 300 ml de agua y 100 ml de tolueno. 25 Mediante adición gota a gota de 9 ml de lejía de hidróxido sódico 1N se transfiere el producto final hasta la fase orgánica.

Tras una filtración se separa la fase orgánica, se lava hasta neutralidad con agua y se seca sobre sulfato de sodio. Una vez que se eliminó por destilación el disolvente en vacío, se separa el residuo mediante una 30 cromatografía en columna sobre gel de sílice 60 (Firma Merck) para dar los dos productos finales. Como eluyente se emplea en este caso acetato de etilo.

Ambas bases pueden precipitarse en forma de hidrocloruro a partir de la solución etérica con solución etérica de cloruro de hidrógeno.

35

#### Ejemplo 13.

Rendimiento: 1,51 g = 39,8 % de la teoría.

40

$R_f = 0,28$ .

#### Ejemplo 14

Rendimiento: 0,63 g = 10,6 % de la teoría.

45

$R_f = 0,60$ .

#### Ejemplo 15

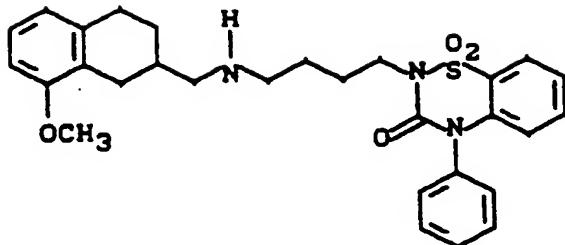
50  $2 - \{N - [4 - (1,1 - \text{Dióxido} - 3 - \text{oxo} - 4 - \text{fenil} - 3,4 - \text{dihidro} - 2\text{H} - 1,2,4 - \text{benzotiadiazin} - 2 - \text{il})\text{butilaminometil}] - 8 - \text{metoxitetalina}$

(Ver fórmula en la página siguiente)

55

60

5.



10

Se agitan en 19 ml de dimetilformamida durante 24 horas a 40°C, 0,95 g de 2-aminometil-8-metoxitetralina (5 mmoles), 0,70 ml de trietilamina (5 mmoles) y 2,05 g de 2-(4-bromobutil)-3-oxo-4-fenil-3,4-dihidro-1H-1,2,4-benzotiadiazin-1,1-dióxido. A continuación se introduce bajo agitación la solución de la reacción en una mezcla constituida por 190 ml de solución al 5 % de cloruro de sodio, 60 ml de tolueno y 5 ml de ácido clorhídrico 1N. Una vez que se separó la fase orgánica, se agita la fase orgánica con el producto final precipitado en forma de hidrocloruro resinoso con 60 ml de tolueno y 7 ml de trietilamina (50 mmoles). La fase orgánica se separa de nuevo, se lava a neutralidad con agua y se seca sobre sulfato de sodio. El disolvente se elimina por destilación en vacío. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice 60 (Firma Merck). En este caso sirve como eluyente tolueno/metanol 85:15.

Puede precipitarse el hidrocloruro como producto sólido a partir de la solución toluénica con solución etérea de cloruro de hidrógeno.

25

Rendimiento: 0,83 g = 31,9 % de la teoría.

*Rf* = 0,28 (gel de sílice; tolueno/metanol 85:15).

30

P.f.: 148°C.

#### Ejemplo 16

2-{*N*-Bencil-*N*-(3-(4-fluorfenilsulfonilamido)propil)-aminometil}-8-aminotetralina

35

45

Se disuelven 0,95 g (2,8 mmoles) del compuesto del ejemplo 9 en 19 ml de diclorometano. Tras adición de 0,39 g (2,8 mmoles) de carbonato de potasio finamente molido se agrega gota a gota una solución formada por 0,60 g de cloruro de 4-fluorbencenosulfonilo y 9,5 ml de diclorometano a 15-20°C. A continuación se agita la solución de la reacción durante otras 8 horas a temperatura ambiente.

50

Seguidamente se agregan gota a gota 15 ml de agua. La fase orgánica se lava hasta neutralidad con agua, se secan sobre sulfato de sodio y se concentra por evaporación en vacío. El residuo se disuelve en 50 ml de diisopropiléter y se filtra la solución. A continuación se concentra por evaporación de nuevo la solución hasta aproximadamente 10 ml y se cromatografía sobre 25 g de gel de sílice. Como eluyente se utiliza el diisopropiléter. El producto final se obtiene en forma de aceite viscoso pardo claro.

Rendimiento: 1,08 g = 78 % de la teoría

60

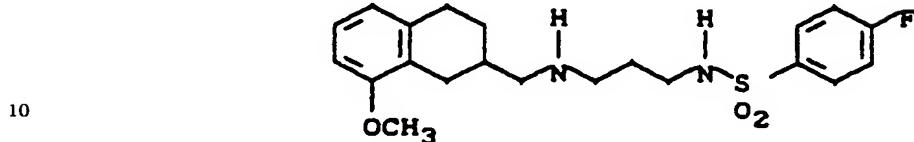
*Rf* = 0,58 (gel de sílice; tolueno/metanol 95:5).

*Rf* = 0,23 (gel de sílice; diisopropiléter).

## Ejemplo 17

2-{*N*-[3-(4-Fluorfenilsulfonilamido)propil]aminometil}-8-metoxitetralina

5



Se hidrogena 1,0 g del compuesto del ejemplo 16 (2 mmoles) en 50 ml de metanol y 2,4 ml de solución metanólica de cloruro de hidrógeno (0,9 mmoles/ml) con hidrógeno elemental. como catalizador se emplean 0,1 g de paladio/carbón activo.

A continuación el catalizador se separa por filtración y la solución se concentra por evaporación en vacío hasta 10 ml. A continuación se introduce bajo agitación la solución en una mezcla formada por 100 ml de agua, 50 ml de diclorometano y 2,5 ml de lejía de hidróxido sódico 1N. La fase orgánica se lava hasta neutralidad con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra por evaporación bajo vacío.

El residuo se aplica sobre 20 g de gel de sílice, eluyéndose en primer lugar con diisopropiléter los restos del producto de partida, y a continuación con metanol el producto final. Una vez que se había eliminado por destilación el metanol, se cristaliza el residuo mediante agitación con diisopropiléter. El cristalizado blanco se separa mediante filtración por succión y se seca a 50°C en vacío.

Rendimiento: 0,47 g = 58 % de la teoría

Rf = 0,25 (gel de sílice; tolueno/metanol 85:15)

30

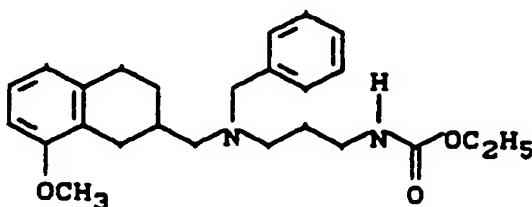
P: 111°C/112-114°C.

## Ejemplo 18

35 2-{*N*-Bencil-*N*-[3-(etoxicarbonilamido)propil]aminometil}-8-metoxitetralina

40

45



El compuesto se obtiene de forma análoga a la rutina de trabajo del ejemplo 16 a partir de 1,80 g del compuesto del ejemplo 9 (5,3 mmoles) y 0,55 ml de cloroformiato de etilo (5,8 mmoles) en forma de aceite viscoso.

Rendimiento: 2,00 g = 92 % de la teoría

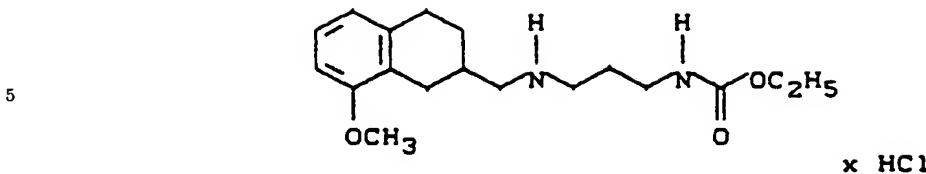
Rf = 0,50 (gel de sílice; tolueno/metanol 95:5)

55

Rf = 0,30 (gel de sílice; diisopropiléter).

## Ejemplo 19

60 2-{*N*-[3-(Etotoxicarbonilamido)propil]aminometil}-8-metoxitetralina



10 El compuesto se obtiene de forma análoga a la rutina de trabajo para el compuesto 17 a partir de 1,80 g del compuesto del ejemplo 18, 90 ml de metanol, 7,3 ml de solución metanólica de cloruro de hidrógeno y 0,22 g de paladio/carbón activo tras hidrogenación en forma de aceite viscoso.

15 La base se disolvió en éter y se separó por filtración una parte insoluble. El hidrocloruro se precipita a partir de la solución con solución etérea de cloruro de hidrógeno. El producto sólido blanco se separa mediante filtración por succión y se seca en vacío a 40°C.

Rendimiento: 0,60 g = 38 % de la teoría

20 Rf = 0,40 (gel de sílice; tolueno/metanol 70:30)

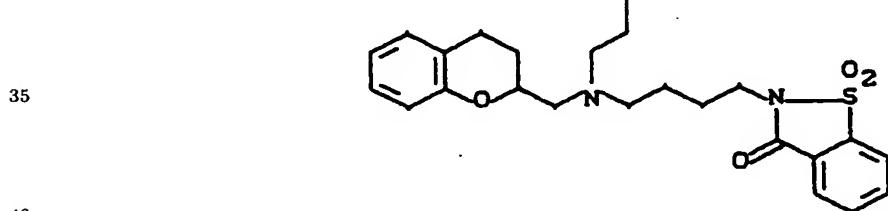
Rf = 0,20 (base)

P.f: 1880/191-193°C.

25 Ejemplo 20

*2-{N-[4-(1,1-Dióxido-3-oxo-2,3-dihidro-benzoisotiazol-2-il) butil-N-propilaminometil}-cromano*

30



45 La mezcla de 4,90 g (24 mmoles) de 3,4-dihidro-2 -(N-propil)aminometil-2H-cromeno, 8,60 g (27 mmoles) de 2-(4-bromobutil)-1,2-benzoisotiazol-3(2H)-on-1,1-dióxido, 6,6 g (48 mmoles) de carbonato de potasio pulverizado y 0,1 g de yoduro de sodio en 100 ml de dimetilformamida anhidra se agitó durante 12 horas a 60-70°C.

50 Tras filtración y concentración por evaporación aproximadamente a 2 torr se purificó mediante cromatografía flash (gradiente de tolueno/acetato de etilo; gel de sílice). De esta forma se obtuvieron 4,5 g (44 %) del producto en forma de aceite viscoso.

Rf: (tolueno/metanol 4:1) 0,47

IR (CHCl<sub>3</sub>): 3011, 2958, 2874, 1733, 1598, 1584, 1489.

55 El hidrocloruro se obtuvo mediante tratamiento con ácido clorhídrico etéreo en éter a modo de producto sólido amorfico incoloro.

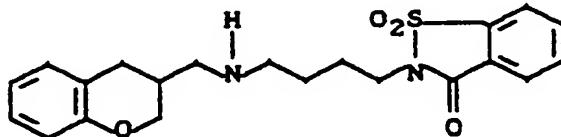
60 <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD): 1,0 (t; 3H); 1,6-2,2 (m; 8H), 2,7-3,0 (m; 2H), 5,2-3,6 (m; comprendida la señal del disolvente, CHD<sub>2</sub>OD), 3,9 (m; 2H), 4,5 (m; 1H), 6,75-7,1 (m; 4H), 7,8-8,2 (m; 4H), 7,9 (s; -OH, -NH-).

## Ejemplo 21

*3-{N-[4-(1,1-Dióxido-3-oxo-2,3-dihidro-benzoisotiazol-2-il) butil]aminometil}-cromano*

5

10



La obtención se lleva a cabo de manera análoga a la rutina del ejemplo 20 a partir de 3-aminometilcromano.

15

Rf: (tolueno/metanol 4:1): 0,33.

El hidrocloruro se obtiene mediante precipitación con ácido clorhídrico etéreo.

20

Producto sólido amorfo, hidroscópico.

<sup>1</sup>H-RMN (hidrocloruro; CD<sub>3</sub>OD):

25

1,8-2,0 (m; NH), 2,4 (m; 1H), 2,65 ("dd"; 1H) 2,9-3,2 (m; 5H),  
3,75 (t; 2H), 4,0 (m; 1H), 4,25 (m; 1H), 6,7-7,1 (m; 4H), 7,9-8,1  
(m; 4H).

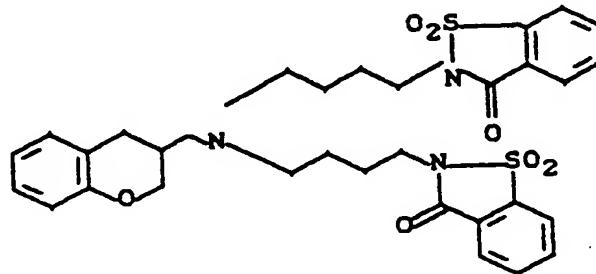
## Ejemplo 22

30

*3-{N,N-Di[1,1-dióxido-3-oxo-2,3-dihidro-benzoisotiazol-2-il] butil}aminometil}-cromano*

35

40



45

Junto al ejemplo 21 se forma en la reacción de 3-aminometil-cromano con 4-bromobutilsacarina el compuesto 22.

Rf: (tolueno/acetato de etilo 1:1): 0,58.

50

El hidrocloruro se obtuvo mediante tratamiento con ácido clorhídrico etéreo en forma de producto sólido amorfo.

<sup>1</sup>H-RMN (hidrocloruro, CD<sub>3</sub>OD):

55

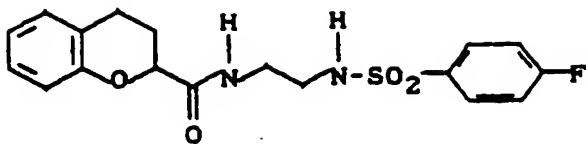
1,8-2,0 (m; 8H), 2-5-2,8 (m; 2H), 2,9-3,4 (m; contiene la señal del LM), 3,75 (m; 4H), 4,0 (m; 1H), 4,25 (m; 1H), 6,7-7,1 (m; 4H), 7,9-8,1 (m; 8H) así como señales de aproximadamente 8 % de dietiléter.

60

## Ejemplo 23

*2-[N-2-(4-Fluorfenilsulfonamido)etil]carbonamido-2H-cromano*

5



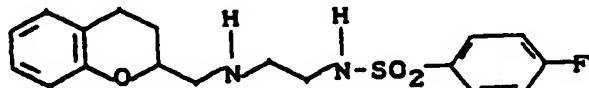
La reacción del cloruro de 2-cromanocarbonilo y 2-(4-fluorfenilsulfonamido)etilamina en presencia de bicarbonato de sodio y éter/dioxano proporciona el ejemplo 23.

Rf: (tolueno/acetato de etilo 1:1): 0,35.

Ejemplo 24

15 *Hidrocloruro de 2-[N-(4-fluorfenilsulfonilamido)etil] aminometilcromano*

20



25

**x HCl**

La solución de 4,50 g (11,9 mmoles) del compuesto del ejemplo 23 en 100 ml de THF absoluto se agregó a 0°C a 16,6 ml (16,6 mmoles) de una solución 1M de BH<sub>3</sub> en THF.

30 A continuación se agregaron gota a gota 50 ml de THF. Al cabo de 2 horas de agitación a temperatura ambiente se enfrió a 0° y se combinó con 2 ml de ácido clorhídrico concentrado.

35 El precipitado se separó mediante filtración por succión al cabo de 30 minutos y se lavó con THF y con nhexano. De esta forma se obtuvieron 3,35 g (70 %) de producto en forma de cristales incoloros.

Punto de fusión: 212-214°C

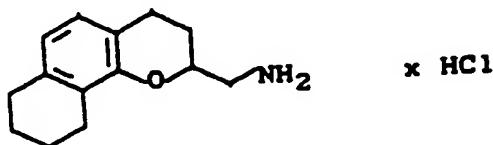
MS: 364, 231, 176 (100 %), 95

40 <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD): 1,75 (m; 1H), 2,1 (m; 1H), 2,7-3,0 (m; 2H), 3,1-3,5 (m; contiene la señal del disolvente), 4,4 (m; 1H), 6,8 (m; 2H), 7,1 (m; 2H) 7,2-7,4 (m; 2H), 8,0 (m, 2H).

Ejemplo 25

45 *Hidrocloruro de 2-aminometil-7,8,9,10-tetrahidro-benzo (h)cromano*

50



**x HCl**

55 La obtención se lleva a cabo a partir de la carbonamida correspondiente con complejo borano-THF de manera análoga a la rutina de trabajo del ejemplo 24.

60 <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD): 1,4-1,9 (m; 5H), 2,0-2,1 (m; 1H), 2,6-3,0 (m; 6H), 3,1-3,4 (m; varios H; también CD<sub>2</sub>HOD), 4,2-4,3 (m; 1H), 4,9 (s; H<sub>2</sub>O, -NH<sub>2</sub>), 6,6 (d; 1H), 6,8 (d; 1H).

2 052 829

Se obtuvo la base libre con bicarbonato de sodio/extracción con acetato de etilo.

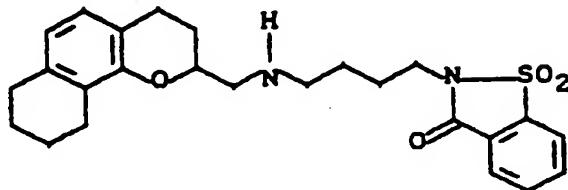
Rf: (diclorometano/metanol 10:1): 0,27.

5 Ejemplo 26

2 - {N - [4 - (1,1 - Dióxido - 3 - oxo - 2,4 - dihidro - benzoisotiazol - 2 - il) - butil]aminometil} - 7,8,9,10 - tetrahidro - benzo(H)cromano

10

15



20 El compuesto del ejemplo 25 se obtuvo de manera análoga a la forma de trabajo del ejemplo 20.

MS: 454, 424, 267, 200

25 Rf: (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 10:1), 0,58.

25

El hidrocloruro correspondiente es amorfó.

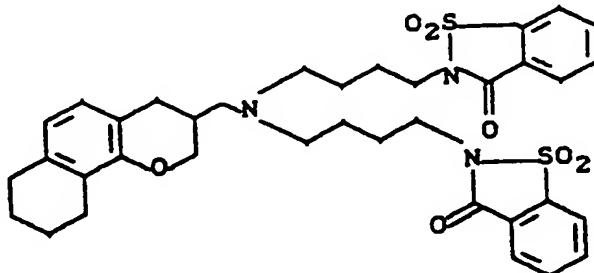
<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD): 1,6-2,1 (m; 10H), 2,5-3,0 (m; 5H), 3,1-3,4 (m; varios H, entre ellos CD<sub>2</sub>HOD), 3,9 (t; 2H), 4,3 (m; 1H), 4,9 (s; H<sub>2</sub>O, NH), 6,6 (d; 1H), 6,75 (d; 1H), 7,9-8,1 (m; 4H).

30 Ejemplo 27

2 - (N,N - {di[4 - (1,1 - Dióxido - 3 - oxo - 2,3, - dihidro - benzoisotiazol - 2 - il)butil]aminometil} - 35 7,8,9,10 - tetrahidrobenzo (h) cromano

40

45



50 El compuesto se forma como en la obtención del ejemplo 26.

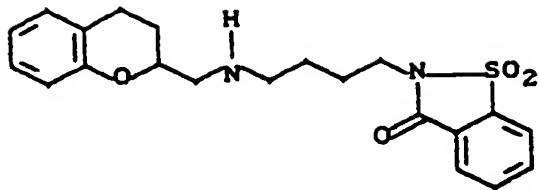
Rf: (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 10:1) 0,86.

55 El hidrocloruro amorfó del compuesto se precipitó en éter con ácido clorhídrico etéreo.

<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD): 1,4-2,1 (m; 14H), 2,5-3,0 (m; 7H), 3,2-3,6 (m; varios H; entre ellos CD<sub>2</sub>HOD), 3,9 (m; 4H), 4,5 (m; 1H), 4,9 (s; H<sub>2</sub>O, NH), 6,5 (d; 1H), 6,75 (d; 1H), 7,9-8,1 (m; 8H).

60 Ejemplo 28

2-{N-[4 - (1,1 - Dióxido - 3 - oxo - 2,3 - dihidro - benzoisotiazol - 2 - il) butil]aminometil} cromano



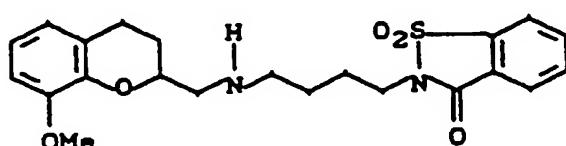
10 El compuesto se obtiene de manera análoga a la rutina de trabajo del ejemplo 20 a partir de 2-aminometil -3,4-dihidro-2H-cromeno.

15 El hidrocloruro correspondiente tiene un punto de fusión de 188°C-195°C.

15 Rf: (tolueno/acetato de etilo 1:1) = 0,37.

Ejemplo 29

20 2-{N-[4-(1,1-Dioxido-3-oxo-2,3-dihidro-benzoisotiazol-2-il) butil]aminometil}-8-metoxi-cromano



30 El compuesto se obtiene de manera análoga a la rutina de trabajo del ejemplo 20 a partir de 2-aminometil -3,4-dihidro-8-metoxi-2H-cromeno.

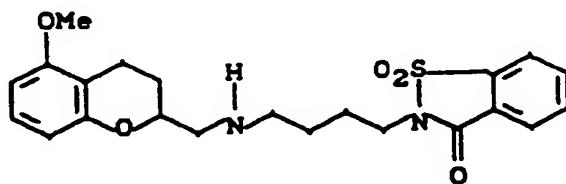
Rf: (tolueno/metanol 4:1): 0,33.

35 El hidrocloruro correspondiente tiene un punto de fusión de 1730-178°C.

Ejemplo 30

2-{N-[4-(1,1-Dioxido-3-oxo-2,3-dihidro-benzoisotiazol-2-il) butil]aminometil}-5-metoxi-cromano

40



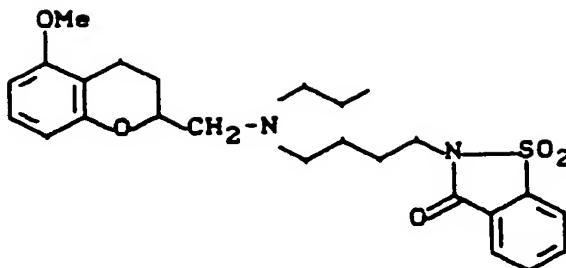
50 El compuesto se obtiene de manera análoga a la rutina de trabajo del ejemplo 20 a partir de 2-aminometil -3,4-dihidro-5-metoxi-2H-cromeno.

Rf: (tolueno/metanol 4:1) 0,3.

55 El hidrocloruro tiene un punto de fusión de 253-257°C.

Ejemplo 31

60 2-{N-[4-(1,1-Dioxido-3-oxo-2,3-dihidro-benzoisotiazol-2-il) butil-N-propil]aminometil}-5-metoxi-cromano



El compuesto se obtiene de manera análoga a la rutina de trabajo del ejemplo 20 a partir de 3,4-dihidro-2-(N-propil)aminometil-5-metoxi-2H-cromeno.

Rf: (tolueno/metanol 4:1), 0,33

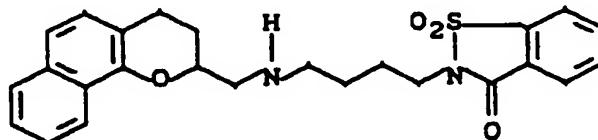
MS: 472, 309, 196.

**20 El hidrocloruro correspondiente muestra los siguientes desplazamientos:**

<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD): 1,0 (t; 3H), 1,6-2,2 (m; 8H), 2,5-2,9 (m; 2H), 3,1-3,5 (m; contiene la señal del CD<sub>2</sub>HOD), 3,7 (s; 3H), 3,9 (t; 2H), 4,4 (m; 1H), 4,9 (s; H<sub>2</sub>O, -NH), 6,5 (m; 2H), 7,0 (m; 1H), 7,8-8,1 (m; 4H).

### Ejemplo 32

30 2-{N-[4-(1,1-Dióxido-3-oxo-2,3-dihidro-benzoisotiazol-2-il) butil]aminometil}benzo(h)cromano.

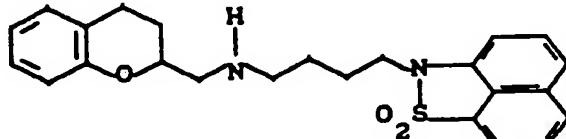


40 El compuesto se obtiene de manera análoga a la rutina de trabajo del ejemplo 20 a partir del hidrocloruro del 2-aminometil-3,4-dihidro-2H-benzo(h)cromeno.

Pf: 97-102°C.

### 45 Ejemplo 33

2-{N-[4-(1,1-Dióxido-2H-naft[1,8-cd]isotiazol-2-il)butil]-aminometil}-cromano



El compuesto se obtiene según la rutina de trabajo del ejemplo 20 a partir del 2-aminometil-3,4-dihidro-2H-cromeno y del 2-(4-bromobutil)-2H-naft[1,8-cd] isotiazol-1,1-diÓxido (accesible a partir del 2H-naft[1,8-cd] isotiazol-1,1-diÓxido y de 1, 4-dibromobutano con base)

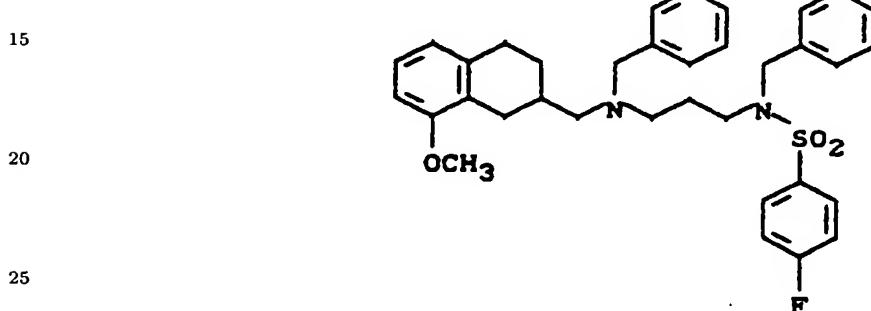
Rf: (tolueno/acetato de etilo 1:1) = 0,41

El hidrocloruro correspondiente es amorfo.

<sup>5</sup> <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD): 1,7 (m; 1H), 2,0 (m; 5H), 2,6-2,9 (m; 2H), 3,2-3,5 (m; comprendidas las señales del disolvente), 3,9 (m; 2H), 4,5 (m; 1H), 6,65 (dd; 1H), 6,75 (ddd; 1H), 6,9-7,1 (m; 2H), 7,5-7,6 (m; 2H), 7,8 (dd, 1H), 8,05 (d; 1H), 8,2 (d; 1H).

Ejemplo 34

<sup>10</sup> 2-{N-Bencil-N-[3-(N-bencil-4-fluorfenil-sulfonamido)-propil]aminometil}-8-metoxitetralina



<sup>30</sup> Se suspenden 79 mg de hidruro de sodio (3,3 mmoles) bajo argón en 15 ml de dimetilformamida anhidra. A continuación se agrega gota a gota, en el transcurso de 30 minutos, una solución de 1,49 g del compuesto del ejemplo 16 (3 mmoles) en 15 ml de dimetilformamida anhidra a 20-25°C. A continuación se calienta la mezcla de nuevo durante 1 hora a 30°C. Seguidamente se agrega gota a gota en el transcurso de 15 minutos una solución de 0,56 g de bromuro de bencilo (3 mmoles) en 15 ml de dimetilformamida anhidra. Para completar la reacción se agita la mezcla durante otras 18 horas a temperatura ambiente.

<sup>35</sup> Para la elaboración se introduce bajo agitación la mezcla en una combinación formada por 450 ml de solución al 5 % de cloruro de sodio y 150 ml de tolueno. La fase orgánica se lava hasta neutralidad con agua, se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se elimina por destilación.

<sup>40</sup> El producto en bruto se cromatografía sobre 90 g de gel de sílice 60 con diisopropiléter. Se obtiene una resina incolora.

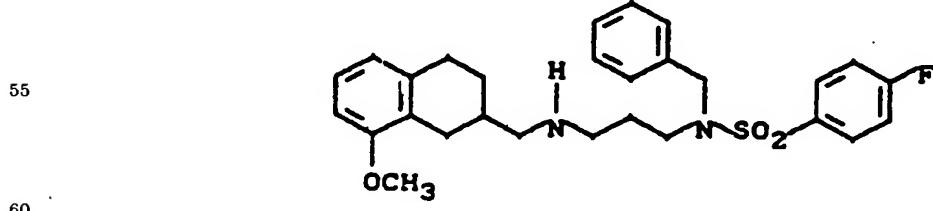
Rendimiento: 1,26 g = 76 % de la teoría.

<sup>45</sup> Rf = 0,52 (gel de sílice; diisopropiléter).

Ejemplo 35

2-{N-[3-(N-Bencil-4-fluorfenylsulfonamido)propyl]-aminometil}-8-metoxitetralina

<sup>50</sup>



<sup>60</sup> El compuesto se obtiene en forma de aceite viscoso de manera análoga a la rutina de trabajo del ejemplo 17 a partir de 1,15 g del compuesto del ejemplo 34 (2,1 mmoles), 55 ml de metanol, 5,9 ml de solución

metanólica de cloruro de hidrógeno (3,2 mmoles) y 0,11 g de paladio/carbón activo tras hidrogenación.

En este caso la base no cristaliza en diisopropiléter y por lo tanto se precipita en forma de hidrocloruro mediante adición gota a gota de solución etérea de cloruro de hidrógeno. El precipitado se separó mediante filtración por succión y se secó a 50°C/0,1 mbares. Se obtiene un producto sólido blanco.

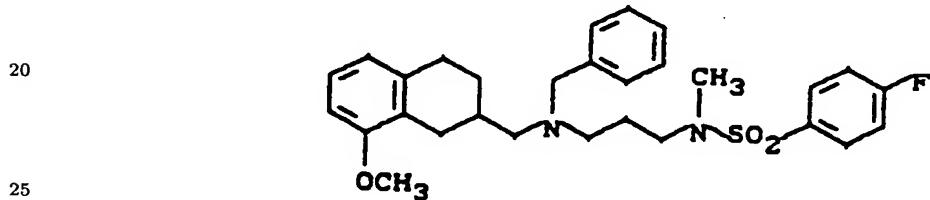
Rendimiento: 0,70 g = 70 % de la teoría.

Pf: 130°C/157-158°C.

10 Rf = 0,40 (gel de sílice; tolueno/metanol 85:15).

#### Ejemplo 36

15 2-{N-Bencil-N-[3-(N-metil-4-fluorfenilsulfonamido)-propil] aminometil}8-metoxitetralina



El compuesto se prepara de manera análoga a la rutina de trabajo del ejemplo 34 a partir de 3,97 g del compuesto del ejemplo 16 (8 mmoles), 211 mg de hidruro de sodio (8,8 mmoles) y 1,14 g de yoduro de metilo (8 mmoles) en dimetilformamida anhidra.

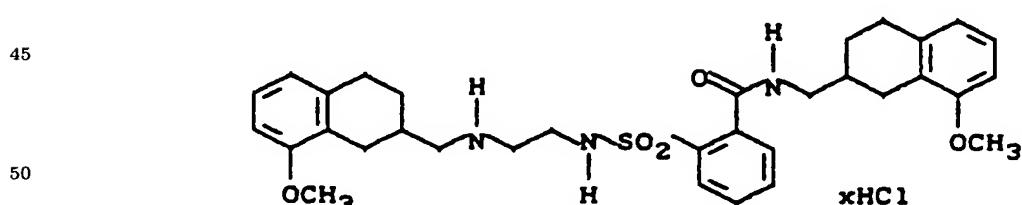
30 El producto en bruto se chromatografía sobre 250 g de gel de sílice 60 con diisopropiléter. Se obtiene una resina incolora.

Rendimiento: 4,03 g = 99 % de la teoría.

35 Rf = 0,47 (gel de sílice, diisopropiléter).

#### Ejemplo 37

40 2 - { N - [2 - (2 - Carbonamido - N - (8 - metoxitetralin - 2 - il - metil) fenilsulfonamido)etil]aminometil}8 - metoxitetralina



55 Se agitan 1,90 g del compuesto del ejemplo 6 (10 mmoles), 1,00 g de trietilamina (10 mmoles) y 2,90 g de 2-(2-bromobutil)-1,2-benzoisotiazol-3(2H)-on-1,1-dióxido en 38 ml de dimetilformamida durante 24 horas a 40°C.

60 Para la elaboración se introduce bajo agitación la mezcla en una combinación constituida por 380 ml de solución al 5% de cloruro de sodio, 130 ml de tolueno y 10 ml de ácido clorhídrico 1N, precipitando el producto final en forma de hidrocloruro resinoso. Las fases líquidas se separan mediante filtración por succión y la resina se combina con 400 ml de solución al 5% de cloruro de sodio y 130 ml de tolueno. A continuación se agrega gota a gota con cuidado, bajo agitación, lejía de hidróxido sódico 1N, manteniéndose el valor del pH como máximo a 11. La fase orgánica se lava a continuación a neutralidad con

agua y se seca sobre sulfato de sodio. A continuación se elimina el disolvente por destilación a 30°C y 40 mbares.

El producto en bruto obtenido se cromatografía sobre 90 g de gel de sílice 60 con acetato de etilo. Se obtiene una resina amarilla.

La base puede precipitarse en forma de hidrocloruro a partir de la solución tolúenica mediante adición gota a gota de solución etérea de cloruro de hidrógeno.

10 Rendimiento: 1,51 g = 51 % de la teoría

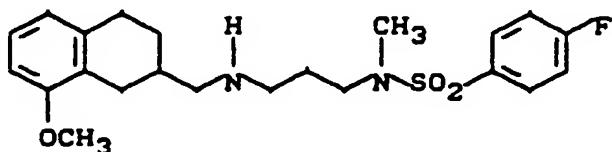
Rf = 0,32 (gel de sílice; tolueno/metanol 85:15).

Rf = 0,15 (acetato de etilo).

15 Ejemplo 38

*2-{N-[3-(N-Metil-4-fluorfenilsulfonamido)propil]aminometil} 8-metoxitetralina*

20



25

El compuesto se obtiene tras hidrogenación en forma de aceite viscoso de manera análoga a la de la rutina de trabajo del ejemplo 17 a partir de 3,90 g del compuesto del ejemplo 6 (7,6 mmoles), 195 ml de metanol, 21 ml de solución metanólica de cloruro de hidrógeno (11,4 mmoles) y 0,38 g de paladio/carbón activo.

La base cristaliza en diisopropiléter. Se obtiene un producto sólido blanco.

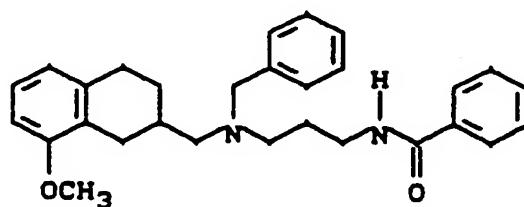
35 Rendimiento: 2,15 g = 67 % de la teoría; Pf: 66-67°C

Rf = 0,23 (gel de sílice; tolueno/metanol 85:15).

40 Ejemplo 39

*2-{N-Bencil-N-[3-(fenilcarbonamido)propil]aminometil} 8 -metoxitotralina*

45



50

55 El compuesto se preparó de forma análoga a la de la rutina de trabajo del ejemplo 16 a partir de 3,39 g de compuesto del ejemplo 9 (10 mmoles), 1,38 g de carbonato de potasio (10 mmoles) y 1,41 g de cloruro de benzoilo (10 mmoles) en diclorometano.

60 El producto en bruto se cromatógrafió sobre 90 g de gel de sílice 60 con diisopropiléter (disuelto en un poco de tolueno para la carga). El producto puro se separó por cristalización a continuación a partir de la fracción principal. El cristalizado se separó mediante filtración por succión y se secó a 50°C/1 mbar. Se obtiene un cristalizado blanco.

Rendimiento: 3,6 g = 82 % de la teoría.

Pf: 95,5-96,5°C

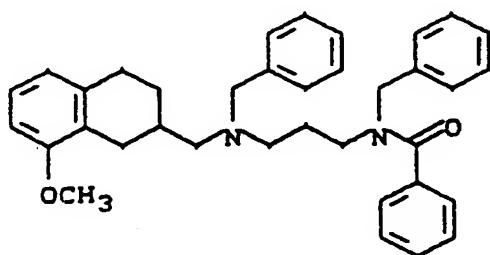
5 Rf = 0,10 (gel de sílice; tolueno/metanol 85:15)

Rf = 0,10 (diisopropiléter).

Ejemplo 40

10 2-{N-Bencil-N-[3-(N-bencil-fenilcarbonamido)propil]-aminometil}-8-metoxitotralina

15



20

25 El compuesto se prepara de forma análoga a la rutina de trabajo del ejemplo 34 a partir de 1,77 g del compuesto del ejemplo 39 (4 mmoles), 106 mg de hidruro de sodio (4,4 mmoles) y 0,68 g de bromuro de bencilo (4 mmoles) en dimetilformamida anhidra.

30 El producto en bruto se cromatógrafió sobre 90 g de gel de sílice 60 con diisopropiléter. Se obtiene una resina incolora.

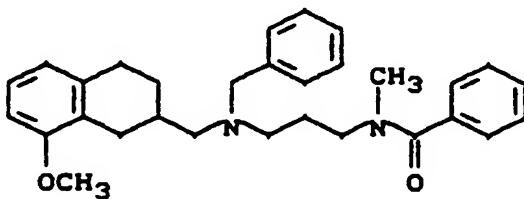
Rendimiento: 1,73 g = 81 % de la teoría.

35 Rf = 0,28 (gel de sílice; diisopropiléter).

Ejemplo 41

40 2-{N-Bencil-N-[3-(N-metil-fenilcarbonamido)propil]-aminometil}-8-metoxitotralina

45



50

El compuesto se prepara de manera análoga a la de la rutina de trabajo del ejemplo 34 a partir de 1,77 g del compuesto del ejemplo 39 (4 mmoles), 106 ml de hidruro de sodio (4,4 mmoles) y 0,57 g de yoduro de metilo (4 mmoles) en dimetilformamida anhidra.

55 El producto en bruto se cromatógrafó sobre 250 g de gel de sílice 60 con diisopropiléter/metanol 95:5. Se obtiene una resina incolora.

Rendimiento: 1,62 g = 89 % de la teoría

60 Rf = 0,52 (gel de sílice; tolueno/metanol 90:10).

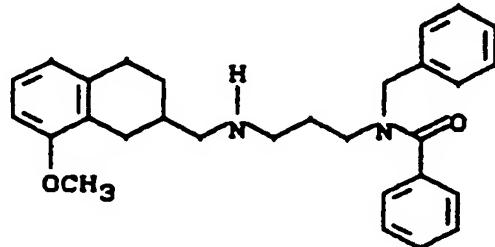
## Ejemplo 42

2-{N-[3-(N-Bencil-fenilcarbonamido)propil]aminometil}8-metoxitetalina

5

10

15



El compuesto se obtiene de manera análoga a la rutina de trabajo del ejemplo 17 a partir de 1,68 g del compuesto del ejemplo 40 (3,2 mmoles), 84 ml de metanol, 8,9 ml de solución metanólica de cloruro de hidrógeno (4,8 mmoles) y 0,16 g de paladio/carbón activo tras hidrogenación, en forma de aceite viscoso.

La base se transformó en el hidrocloruro.

Se obtiene un producto sólido blanco.

25

Rendimiento: 1,18 g = 76 % de la teoría.

Rf = 0,32 (gel de sílice; tolueno/metanol 85:15).

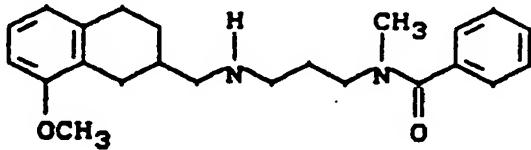
## 30 Ejemplo 43

2-{N-[3-(N-Metil-fenilcarbonamido)propil]aminometil}8-metoxitetalina

35

40

xHCl



El compuesto se obtiene de manera análoga a la rutina de trabajo del ejemplo 17 a partir de 1,46 g del compuesto del ejemplo 41 (3,2 mmoles), 73 ml de metanol, 8,9 ml de solución metanólica de cloruro de hidrógeno (4,8 mmoles) y 0,16 g de paladio/carbón activo tras hidrogenación, en forma de aceite viscoso.

45

La base se transformó de forma análoga a la rutina de trabajo del ejemplo 19 en el hidrocloruro.

Se obtiene un producto sólido blanco.

50

Pf: 128-130°C.

Rf = 0,38 (gel de sílice; tolueno/metanol 70:30)

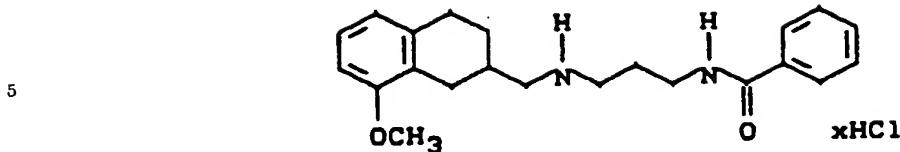
55

Rf = 0,28 (base).

## Ejemplo 44

2-{N-[3-(Fenilcarbonamido)propil]aminometil}8-metoxitetalina

60



10 El compuesto se obtiene de manera análoga a la rutina de trabajo del ejemplo 17, a partir de 1,20 g del compuesto del ejemplo 39 (2,7 mmoles), 60 ml de metanol, 7,6 ml de solución metanólica de cloruro de hidrógeno (4,1 mmoles) y 0,14 g de paladio/carbón activo tras hidrogenación, en forma de aceite viscoso.

La base se transformó en el hidrocloruro de manera análoga a la rutina de trabajo del ejemplo 19.

15 Se obtiene un producto sólido blanco.

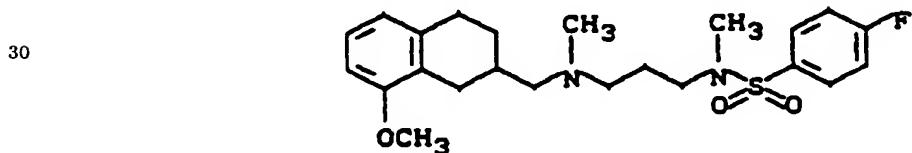
Pf: 134,5-137°C.

20 Rf = 0,35 (gel de sílice; tolueno/metanol 70:30).

Rf = 0,22 (base).

#### Ejemplo 45

25 2-{N-Metil-N-[3-(N-metil-4-fluorfenilsulfonamido)-propil] aminometil}-8-metoxitetratetralina



El compuesto se obtiene de manera análoga a la rutina de trabajo del ejemplo 7 a partir de 1,05 g del compuesto del ejemplo 38 (2,5 mmoles) 0,12 g de ácido acético (1,88 mmoles), 0,19 g de cianoborohidruro de sodio (3,0 mmoles), 33 ml de metanol y una solución de 0,21 g de solución acuosa al 37 % de formaldehido (2,5 mmoles) en 5 ml de metanol.

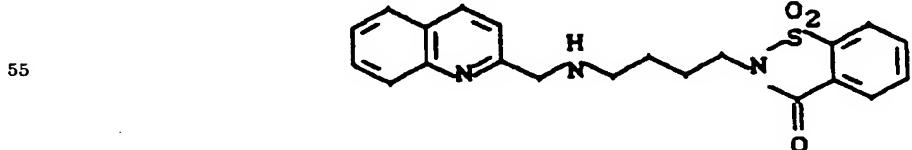
40 La fase se obtiene en forma de aceite viscoso incoloro.

Rendimiento: 1,03 g = 95 % de la teoría

45 Rf = 0,47 (gel de sílice, tolueno/metanol 85:15).

#### Ejemplo 46

50 2-{N-[4-(1,1-Dióxido-3-oxo-2,3-dihidro-benzoisotiazol-2-il) butil]aminometil}quinolina



60 Se agrega gota a gota a una mezcla de 4,9 g (31 mmoles) de 2-aminometilquinolina y 2,8 g (28 mmoles) de trietilamina en 100 ml de dimetilformamida anhidra, la solución de 8,91 g (28 mmoles) de 2-(4-bromobutil)-1,2-benzoisotiazol-3(2H)-on-1,1-dióxido en 30 ml dedimétílformamida anhidra y se agita

durante 14 horas a 40°C. A continuación se vierte la mezcla en 600 ml de agua, se extrae con acetato de etilo, se lava la fase orgánica con agua y se seca sobre sulfato de sodio. Tras la filtración y eliminación por evaporación del disolvente se obtienen 8 g de un aceite viscoso parduzco, que se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloruro de metileno/metanol/solución concentrada de amoníaco 10:0,1:0,1)).

Rendimiento: 1,75 g = 16 % de la teoría, aceite amarillo.

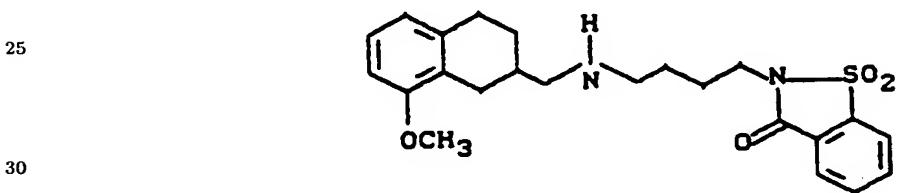
Rf = 0,32 (gel de sílice; cloruro de metileno/metanol 100:5).

<sup>10</sup> <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 1,65-1,72 (m; -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-; 2H), 1,9-2,0 (m; -CH<sub>2</sub>-; 2H), 2,3-2,6 (m; NH), 2,8 (t; NH-CH<sub>2</sub>-; 2H), 3,82 (t; -CON-CH<sub>2</sub>; 2H), 4,09 (s; NH-CH<sub>2</sub>-Ar; 2H), 7,45-8,15 (m; Ar; 10H).

<sup>15</sup> La base puede precipitarse a partir de la solución metanólica mediante adición gota a gota de cantidades equimolares de solución metanólica del ácido naftalin-1,5-disulfónico, a modo de sal del ácido naftalin-1,5-disulfónico. Pf: 224°C.

#### Ejemplo 47

<sup>20</sup> 2-{N-[4-(1,1-Dióxido-2,3-dihidro-benzoisotiazol-2-il)butil] aminometil}-8-metoxi-tetralina



<sup>35</sup> Se agitan 2 g de 2-aminometil-8-metoxitetalina (10,5 mmoles), 3,2 g de 2-(4-bromobutil)-1,2-benzoisotiazol -(2H)-1,1-dióxido (10,5 mmoles) y 1,46 ml de trietilamina (10,5 mmoles) en 40 ml de dimetilformamida durante 24 horas a 40°C. A continuación se introduce bajo agitación la solución de la reacción en una mezcla constituida por 440 ml de agua y 140 ml de tolueno. La fase orgánica se lava con agua y se seca sobre sulfato de sodio. El disolvente se elimina por destilación en vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice 60 (Firma Merck) con tolueno/metanol 70:30. El residuo, obtenido tras eliminación por destilación del disolvente en la fracción principal, cristaliza tras raspado con éter.

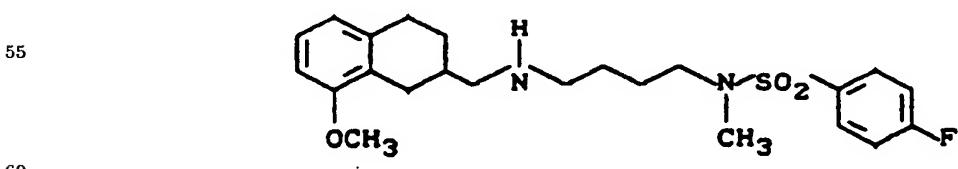
Rendimiento: 900 mg = 21 % de la teoría.

Pf: 94-95°C.

<sup>45</sup> DC: Rf = 0,3.  
gel de sílice/tolueno-metanol 70:30.

#### Ejemplo 48

<sup>50</sup> 2-{N-[4-(N-Metil-4-fluorfenilsulfonamido)butil]-aminometil}-8-metoxi-tetralina



El compuesto se prepara de manera análoga a la rutina de trabajo del ejemplo 47 a partir de 1 g de 2-aminometil-8-metoxitetalina (5,2 mmoles), 1,7 g de N-metil-N-(4-bromobutil)-4-fluorbenzenulfonamida

2 052 829

(5,2 mmoles) y 0,73 ml de trietilamina (5,2 mmoles) en 20 ml de dimetilformamida.

El producto final se precipita en forma de hidrocloruro a partir de la solución etérea con solución etérea de cloruro de hidrógeno.

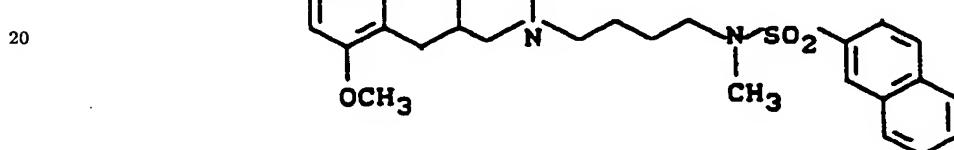
5 Rendimiento: 400 mg = 16 % de la teoría.

Pf: 144°C

10 DC: R<sub>f</sub> = 0,44  
gel de sílice/tolueno-metanol 70:30.

Ejemplo 49

15 2-{N-[4-(N-Metil-naftalinil-2-sulfonamido)butil]-aminometil} -8-metoxi-tetralina



El compuesto se obtiene de manera análoga a la rutina de trabajo del ejemplo 47 a partir de 1 g de 2-aminometil-8-metoxitetalina (5,2 mmoles), 1,9 g de N-metil-N-(4-bromobutil)-naftalin-2-sulfonamida (5,2 mmoles) y 0,73 ml de trietilamina (5,2 mmoles) en 20 ml de dimetilformamida.

30 El producto final se cromatografía sobre gel de sílice con tolueno/metanol 85:15.

El producto final se disuelve en diclorometano y se precipita en forma de hidrocloruro con solución etérea de cloruro de hidrógeno.

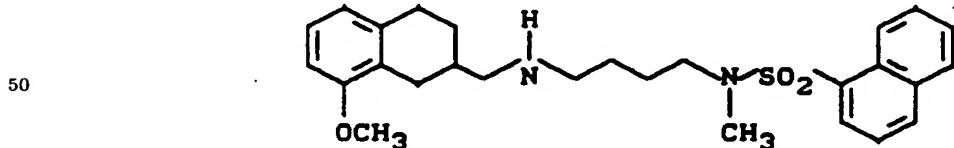
35 Rendimiento: 900 mg = 35 % de la teoría.

Pf: 194-196°C

40 DC= R<sub>f</sub> = 0,13  
gel de sílice/tolueno-metanol 85:15.

Ejemplo 50

45 2-{N-[4-(N-Metil-naftalinil-1-sulfonamido)butil]-aminometil} -8-metoxi-tetralina



55 El compuesto se prepara de forma análoga a la rutina de trabajo del ejemplo 47 a partir de 2 g de 2-aminometil-8-metoxitetalina (10,5 mmoles), 3,7 g de N-metil-N-(4-bromobutil)-naftalin-2-sulfonamida (10,5 mmoles) y 1,46 ml de trietilamina (10,5 mmoles) en 40 ml de dimetilformamida.

El producto final se cromatografía sobre gel de sílice con etanol.

60 El producto final se disuelve en etanol y se precipita en forma de hidrocloruro con solución etérea de cloruro de hidrógeno.

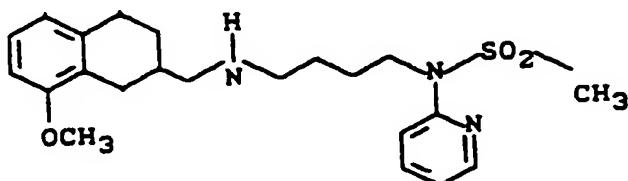
Rendimiento: 1,0 g = 19 % de la teoría.

Pf: 161-164°C

5 DC: R<sub>f</sub> = 0,45  
gel de sílice/tolueno-metanol 70:30.

Ejemplo 51

10 *N-[N-(4-(*N*-Piridinil-2-metanosulfonamido)butil]-azinometil} -8-metoxi-tetralina*



20 Se agitan bajo argón en 32 ml de dimetilformamida durante 24 horas a 40°C, 1,60 g de 2-aminometil-8-metoxitetalina (8,4 mmoles), 2,28 g de *N*-(4-bromobutil)-piridinil-2-metanosulfonamida (7,4 mmoles) y 0,85 g de trietilamina (8,4 mmoles).

25 A continuación se agita la mezcla de la reacción en una mezcla constituida por 160 ml de solución al 5 % de cloruro de sodio, 80 ml de tolueno y 8,5 ml de lejía de hidróxido sódico 1N. La fase orgánica se lava una vez con 40 ml de agua y se seca sobre sulfato de sodio.

30 Una vez que se ha eliminado por destilación el disolvente bajo vacío, se cromatografía el producto en bruto obtenido sobre gel de sílice 60 (Firma Merck) con metanol.

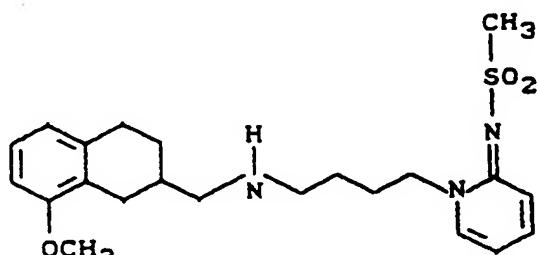
Rendimiento: 1,9 g = 61 % de la teoría.

35 DC: R<sub>f</sub> = 0,25  
gel de sílice/metanol.

Ejemplo 52

40 *8'-Metoxi-2'-[4(2-metilsulfonilimino-1,2-dihidropiridin-1-il) butil]aminometil-1,2,3,4-tetrahidronaftalina*

45



50 El compuesto se prepara de forma análoga a la rutina de trabajo del ejemplo 51 a partir de 1,60 g de 2-aminometil-8-metoxitetalina (8,4 mmoles), 2,28 g de 1-(4-bromobutil)-2-metilsulfonilimino-1,2-dihidropiridina (7,4 mmoles) y 0,85 ml de trietilamina (8,4 mmoles) en 32 ml de dimetilformamida.

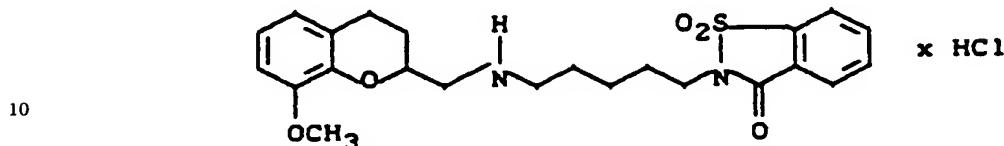
55 Rendimiento: 2,1 g = 68 % de la teoría.

60 DC: R<sub>f</sub> = 0,15  
gel de sílice/tolueno-metanol 70:30.  
R<sub>f</sub> = 0,43  
gel de sílice/metanol-trietilamina 95:5.

## Ejemplo 53

*Hidrocloruro 2-{N-[4-(1,1-dióxido-3-oxo-2,3-dihidrobenzoisotiazol-2-il)pentil]amino}-8-metoxi-cromano x HCl*

5



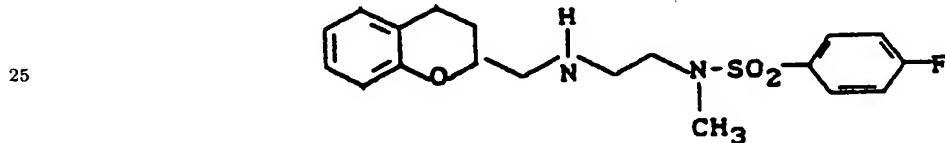
El compuesto del título se preparó de forma análoga a la de la rutina del ejemplo 20.

15 Pf. 110°-118°C (tras sinterizado).

## Ejemplo 54

*Hidrocloruro de 2-{N-[2-(N-metil-4-fluorfenilsulfonamido) etil]aminometil}cromano*

20



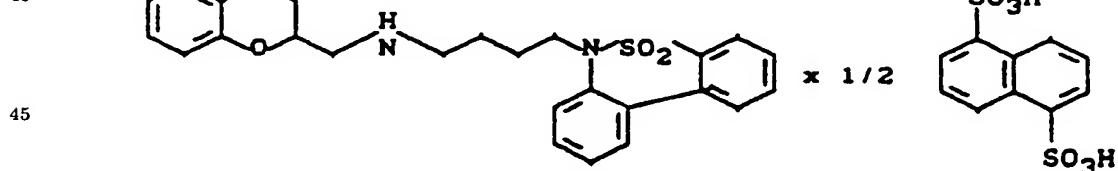
30 El compuesto del título se obtuvo de manera análoga a la de la rutina del ejemplo 20.

Pf: 143°C-155°C.

## Ejemplo 55

35 *Ácido 2-{N-[4-(5,5-dióxido-6H-dibenzo[c,1][1,2]tiazin-6-il)butil]aminometilcroman-1,5-naftalindisulfónico en forma de sal (estequiometría 2:1)}*

40

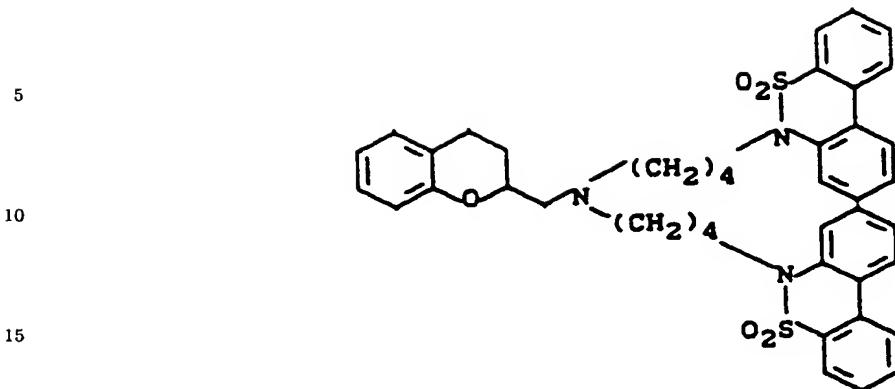
50 La base libre [R<sub>f</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 10:1) = 0,39] se transformó en la sal 2: 1 mediante tratamiento con ácido 1,5-naftalindisulfónico en acetona/éter. Producto sólido beige claro.

Pf: &gt; 240°C (descomposición).

55 En la reacción se obtuvo además el compuesto del ejemplo 56.

## Ejemplo 56

60 *Sal (2:1) del ácido 2-{N,N-bis(5,5-dióxido-6H-dibenzo[c,e][1,2]tiazin-6-il)butil}aminometilcroman-1,5-naftalindisulfónico*



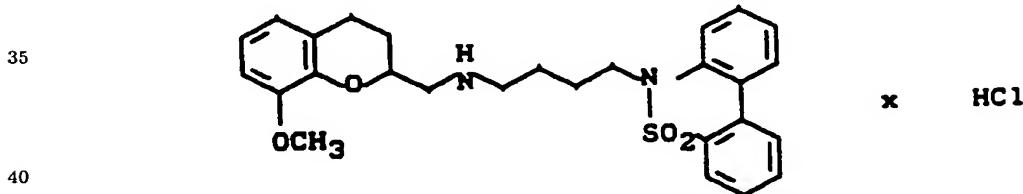
La base libre se obtuvo además del compuesto del ejemplo 55 en forma de componente apolar R<sub>F</sub>  
20 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 10:1) = 0,91.

La sal 2:1 con el ácido 1,5-naftalindisulfónico se obtuvo como en el ejemplo 55 (producto sólido incoloro).

25 Pf: a partir de 170°C (descomposición).

Ejemplo 57

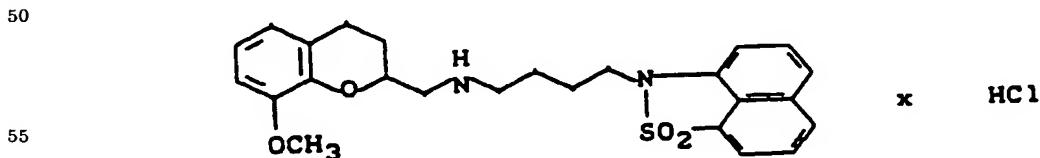
30 Hidrocloruro de 2 - {N - [4 - (5,5 - dióxido - 6H - dibenzo[c,e] [1,2] - tiazin - 6 - il)butil] aminometil - 8 - metoxicromano



La base libre [R<sub>F</sub>(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 10:1) = 0,25] proporcionó, tras tratamiento con cloruro de hidrógeno etérico en metanol, el hidrocloruro en forma de producto sólido beige, amorfo.

45 Ejemplo 58

Hidrocloruro del 2-{N-[4-(1,1-dióxido-2H-naft[1,8-cd] isotiazol-2-il)butil] aminometil-8-metoxicromano



60 La base libre [R<sub>F</sub>(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 10:1) = 0,3] proporcionó tras tratamiento con cloruro de hidrógeno etérico en ácido acético, el hidrocloruro en forma de cristales ligeramente verdosos.

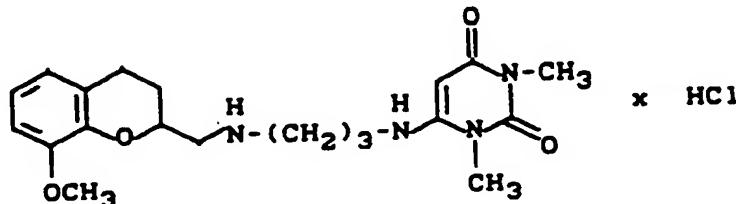
Pf = 159°-162°C.

## Ejemplo 59

*Hidrocloruro del 2-{N-[3-(1,3-dimetil-uracil-6-il)amino] propil} aminometil-8-metoxi-cromano*

5

10



15

El compuesto del título se preparó en analogía con la rutina del ejemplo 20.

Se trató la base libre [ $R_F(\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} 10:1) = 0,19$ ], disuelta en metanol, con cloruro de hidrógeno etéreo. Tras adición de éter se obtuvo el hidrocloruro en forma de producto sólido incoloro. Punto de fusión: a partir de  $195^\circ\text{C}$ , descomposición (espumado).

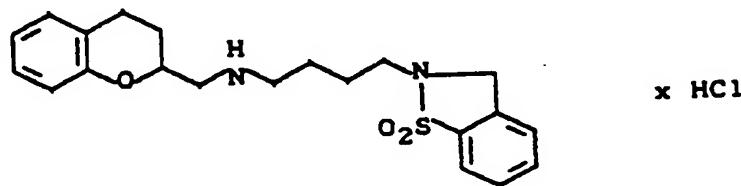
20

## Ejemplo 60

*Hidrocloruro del 2-{N-[4-(2,3-dihidro-1,1-dióxido-benzoisotiazol-2-il)-butil]amino} aminometil-cromano*

25

30



35

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la rutina del ejemplo 20.

El hidrocloruro se recristalizó en isopropanol.

40

Pf:  $215^\circ\text{-}216^\circ\text{C}$ .

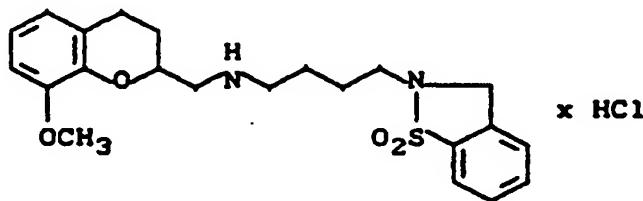
## Ejemplo 61

*Hidrocloruro del 2-{N-[4-(2,3-dihidro-1,1-dióxido-benzoisotiazol-2-il)-butil]amino} aminometil-8-metoxi-cromano*

45

50

55



El compuesto del título se preparó en analogía con la rutina del ejemplo 20.

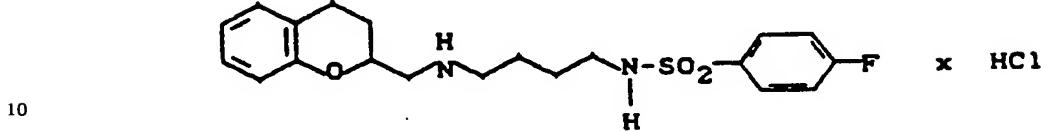
La base libre [ $R_F(\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} 10:1) = 0,27$ ] se disolvió en metanol y se trató con cloruro de hidrógeno etéreo, el hidrocloruro precipitado tras adición de éter se recristalizó en acetato de etilo.

60 Pf:  $135^\circ\text{-}138^\circ\text{C}$ .

## Ejemplo 62

*Hidrocloruro del 2-{N-[4-(4-fluorfenilsulfonamido)butil]} aminometil-cromano*

5



10

El compuesto del título se obtuvo de manera análoga a la rutina del ejemplo 24.

15 Pf: 202-206°C.

Los compuestos indicados en la tabla 1, (63-70) se prepararon de manera análoga a la rutina de trabajo siguiente:

20 Se agitaron 1,89 g de 8-metoxi-2-amino-metil-1,3 -dihidronaftalina (10 mmoles), x gramos de I (10 mmoles) y 1,39 ml de trietilamina (10 mmoles) en 19 ml de dimetilformamida bajo argón durante 24 horas a 40°C.

25 A continuación se vierte la solución de la reacción lentamente en una mezcla agitada constituida por 90 ml de solución al 5 % de cloruro de sodio, 10 ml de lejía de hidróxido sódico 1N y 50 ml de tolueno. Se continua agitando durante otros 10 minutos y seguidamente se separa la fase orgánica. La fase acuosa se extrae una vez más con 25 ml de tolueno. Las fases orgánicas reunidas se lavan dos veces con 25 ml de agua, se secan sobre sulfato de sodio y el disolvente se elimina por destilación en vacío a 40°C.

30 El producto en bruto obtenido se purifica mediante chromatografía en columna sobre gel de sílice con etanol (ejemplos 63-67) o bien con acetato de etilo (ejemplos 68-70) como eluyente.

35 La base ácida se disuelve en éter/etanol 90:10 (ejemplos 63-67) o bien éter (ejemplos 68-70) y se precipita como hidrocloruro con solución etérea de cloruro de hidrógeno.

36 Los rendimientos están comprendidos entre el 30 y el 40% de la teoría.

40

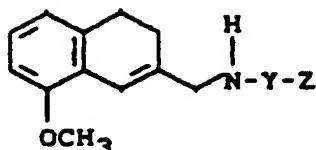
(Ver Tabla 1 en las páginas siguientes)

45

50

55

60

Tabla 1.5  
1015  
2025  
3035  
4045  
50

Ejemplo nº	Y - Z	Valor Rf sobre gel de silice con tolue- no/metanol 70:30	P.f. °C
63		0,48	180°C
64		0,38	150-152°C
65		0,40	196-198°C

55

60

Ejemplo nº	Y - Z	Valor Rf sobre gel de silice con tolue- no/metanol 70:30	P.f. °C
66		0,58	183-185°C
67		0,48	-
68		0,48	-
69		0,48	129-133°C
70		0,43	125°C

2 052 829

En los ejemplos 71 y 72 indicados a continuación se prepararon de forma análoga a la rutina de los ejemplos 65 y 66, a partir de 8-metoxi-2-aminometil-1,2,3,4 tetrahidronaftalina, 2-(3-bromopropil-1)benzoisotiazol-1,1 -dióxido, o bien 2-(2-bromometil-1)benzoisotiazol-1-dióxido y trietilamina en dimetilformamida.

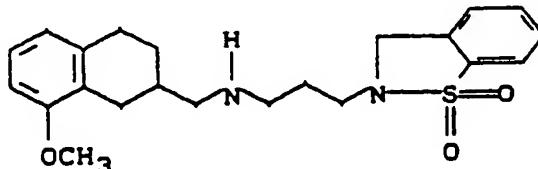
5

Ejemplo 71

*8-Metoxi-2-aminometil-N[3-(benzoisotiazol-1,1-dioxi-2-il) propil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalina*

10

15



$R_F = 0,393$  (hidrocloruro), sobre gel de sílice con tolueno/metanol (70:30).

20

Pf = 166-168°C (hidrocloruro).

Rendimiento: 27 % de la teoría.

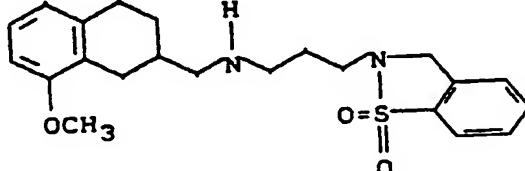
25

Ejemplo 72

*8-Metoxi-2-aminometil-N[2-(benzoisotiazol-1,1-dioxi-2-il) etil-1]-1,2,3,4-tetrahidronaftalina*

30

35



$R_F = 0,483$  (hidrocloruro), sobre gel de sílice con tolueno/metanol (70:30).

40

Pf: 236-238°C (hidrocloruro).

Rendimiento: 38 % de la teoría.

45

De manera análoga a la rutina del ejemplo 20 se prepararon los compuestos indicados en la tabla 2:

(Ver Tablas 2 a 5 en las páginas siguientes)

50

55

60

Tabla 2.

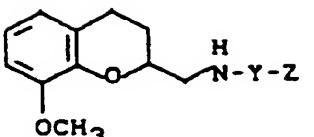
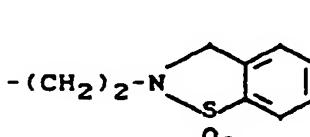
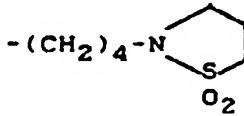
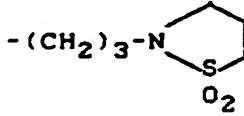
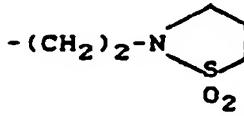
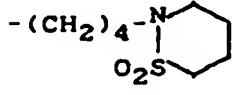
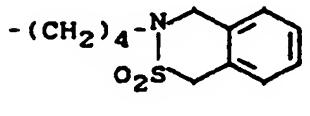
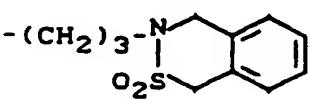
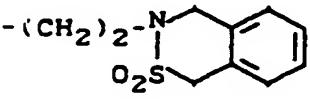
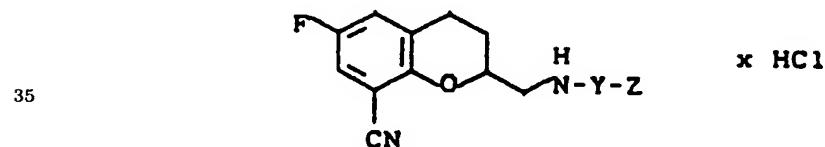
Ejemplo nº	Y - Z	DC valor Rf o MS	PC °C	Sal
			P.f	
73			195-197	x HCL
74		0,50 CH2Cl2/CH3OH (10:1)		
75				
76				
77				
78		MS: base libre 382, 219 (100%) 84		
79		MS: base libre 430, 267 (100%) amorf 105, 86, 84		

Tabla 2 (Continuación)

5	Ejemplo nº	Y - Z	DC valor Rf o MS	P.f °C	Sal
10	80				
15	81		0,16 CHCl2/ C3H8OH (20:1)	158-159	Oxa- latO
20					

25 En analogía con la rutina del ejemplo 20 se prepararon los compuestos indicados en las tablas 3, 4 y 5.

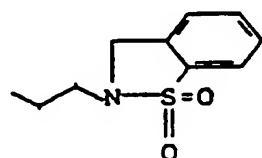
Tabla 3

**Tabla 3 (Continuación)**

<b>Ejemplo</b>	<b>Y - Z</b>	<b>DC Valor R<sub>f</sub></b>	<b>P.f °C</b>
5 nº		sobre gel de sílice tolueno/ metanol (70:30)* o etanol**	

15

20      83

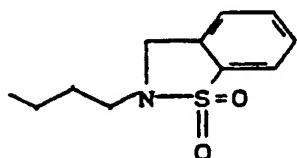


0,49\*

199-201°C

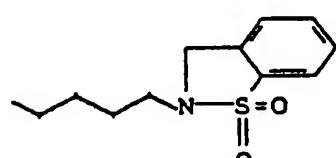
25

30      84



35

40      85



0,38\*

216-218°C

45

50

55

60

Tabla 4.

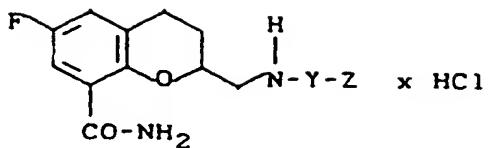
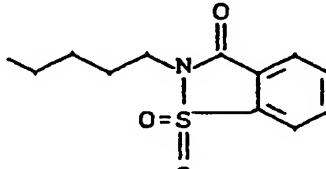
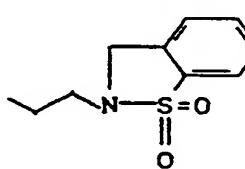
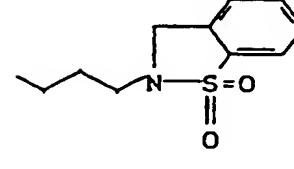
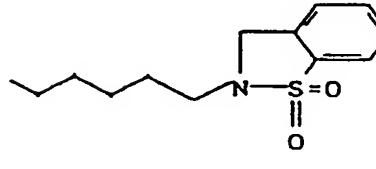
5			
10	<b>Ejemplo</b> <b>nº</b>	<b>Y - Z</b>	<b>DC Valor R<sub>f</sub> P.f °C</b> <b>sobre gel de</b> <b>sílice/etanol</b>
15			
20			
25	86		0,28      140-142°C
30	87		
35			
40	88		
45			
50	89		
55			
60			

Tabla 5.

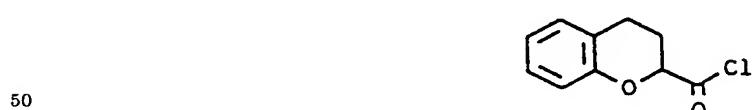
Ejemplo nº	Y - Z	DC/Valor R <sub>f</sub>	P.f °C
90		0,38	185°C
91		0,22	153°C

35 Ejemplo 92

(-)-{2-[N-(4-(1,1-Dióxido-3-oxo-2,3-dihidro-benzoisotiazol-2-il)butil]aminometil]cromano} y  
 40 (+)-{2-[N-(4-(1,1-Dióxido-3-oxo-2,3-dihidro-benzoisotiazol-2-il)butil]aminometil]cromano}

Ejemplo 92 A

45 Cloruro de cromano-2 carbonilo

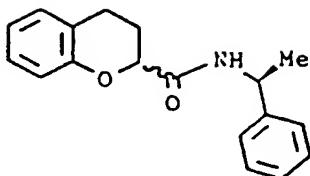


Se calientan a 80°C 89,0 g (0,5 moles) del ácido cromano-2-carboxílico y 71,4 g (0,6 moles) de cloruro de tionilo hasta que finalice el desprendimiento gaseoso (4-5 horas). La destilación proporciona 96,0 g (98 %) de cloruro de cromano-2-carbonilo con un punto de fusión de 77-80°C/13,3 Pa (0,1 Torr).

55 Ejemplo 92 B

60 N-[1-(S)-Fenil-etil]amida del ácido cromano-2-carboxílico (diastereómeros)

5



10 Se agregan gota a gota en la solución de 59,0 g (0,3 moles) de cloruro de cromano-2-carbonilo en 200 ml de diclorometano a 10°C bajo agitación, 39,9 g (0,33 moles) de (S)-(-)-1-feniletilamina y 30,9 g (0,3 moles) de trietilamina. Tras agitación durante la noche se vierte la mezcla sobre hielo. Se separan las fases, se lava la fase orgánica con solución saturada de sal común y se seca sobre sulfato de sodio anhídrico lo que proporciona 87,8 g de la N-[1-(S)feniletil]amida del ácido cromano-2-carboxílico en bruto en forma de mezcla 1:1 de los diastereómeros. Tras cristalización (cuatro veces) en etanol se obtienen 15,8 g de un diastereómero unitario (de ≥ 99,5) con un punto de fusión de 127 - 128°C;  $\alpha_D = + 17,5$  ( $c = 1$ , tetrahidrofurano).

20

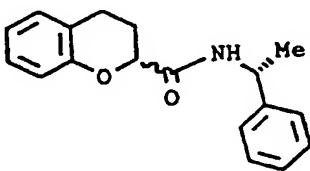
$C_{18}H_{19}NO_2$  Calculado. C 76,84 H 6,81 N 4,98  
(281,4) encontrado: 76,9 7,18 4,97.

La concentración por evaporación de las lejías madre proporciona 61,2 g de una mezcla de los diastereómeros.

25 Ejemplo 92 C

*N-[1-(R)-[Feniletil]amida del ácido cromano-2-carboxílico (diastereómero)*

30



35

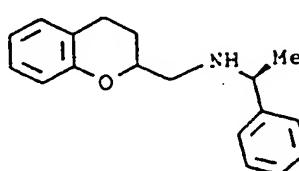
40 De manera correspondiente a la del ejemplo 92B se obtiene, mediante el empleo de la (R)-(+)1-feniletilamina, tras cristalización (4 veces) en etanol, 15,0 g de un diastereómero unitario (de = 100 %) con un punto de fusión de 127-128°C;  $\alpha_D = -17,2$  ( $C = 1$ , tetrahidrofurano).

45

Ejemplo 92 D

*N-[1-(S)-Feniletil]-2-aminometil-cromano (diastereómero A)*

50



55

60 Se agregan gota a gota en la solución enfriada a 0°C de 0,2 moles de diborano en 400 ml de tetrahidrofurano anhídrico, bajo agitación, 16,2 g (0,058 moles) del diastereómero unitario preparado según el ejemplo 92B (N-[ - (S)-feniletil]amida del ácido cromano-2-carboxílico;  $\alpha_D = +17,5^\circ$ ) en 300 ml de tetrahidrofurano anhídrico. Tras agitación durante la noche a 20°C se calienta a reflujo la mezcla durante

1 hora, se enfría y se combina cuidadosamente con ácido clorhídrico acuoso al 10%.

Tras la eliminación del disolvente en vacío se alcaliniza el residuo con lejía de hidróxido sódico diluida (pH aproximadamente igual a 8,5) y se extrae con éter. El lavado de los extractos orgánicos reunidos 5 con solución saturada de sal común, el secado sobre sulfato de sodio anhídrido y la concentración por evaporación proporcionan 17,4 g del N-[1-(S)-feniletil]-2-aminometilcromano en bruto; de >99,5. Para el análisis se destilan 0,5 g en el tubo de bolas a 190°C/2,66 Pa (0,2 torr).

10  $C_{18}H_{21}NO$  Calculado. C 80,86 H 7,92 N 5,24  
(267,4) encontrado: 80,7 8,01 5,41.

Ejemplo 92 E

15 (+)-N-[1-(S)-Feniletil]-2-aminometil-cromano (diastereómero B)



25 Se hacen reaccionar según el ejemplo 92D 42,2 g (0,15 moles) de la mezcla de los diastereómeros obtenida en la separación del diastereómero unitario según el ejemplo 92B, con 0,3 moles de diborano en tetrahidrofurano. La elaboración proporciona 42,8 g de N-[1-(S)-feniletil]-2-aminometilcromano en bruto en forma de mezcla de los diastereómeros, que se chromatografía sobre 600 g de gel de sílice con 30 tolueno/acetato de etilo. Se obtienen 9,0 g de un N-[1-(S)-feniletil]-2-aminometilcromano unitario, que es idéntico con un preparado obtenido según el ejemplo 92D (diastereómero A), y 25,4 g de un N-[1-(S)-feniletil]-2-aminometilcromano menos polar, unitario; de >99,5 (diastereómero B). Para el análisis se destilan 0,5 g en el tubo de bolas a 195°C/6,65 Pa (0,05 torr)  $\alpha_D = +42,30$  (c tetrahidrofurano).

35 Encontrado. C 80,7 H 8,08 N 5,38 f.  
 $C_{18}H_{21}NO$   
(163,2).

40 Ejemplo 92 F

(-)-2-Aminometilcromano

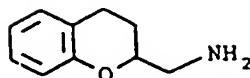


50 Se hidrogenan 27,5 g (0,1 mol) del N-[1-(S)-feniletil]-2-aminometilcromano unitario (preparado según el ejemplo 92D) en 400 ml de etanol durante 24 horas a 50°C y 10 bares (Pd/C 5 %). Tras concentración por evaporación se obtienen 15,6 g de aceite incoloro. La filtración sobre gel de sílice con tolueno/acetato de etilo y a continuación con metanol proporciona 12,5 g de 2-aminometilcromano con un punto de fusión de 100-110°C/5,32 Pa (0,04 torr) (tubo de bolas); ee ≥ 97,5 %  $\alpha_D = -122,8^\circ$  (C = 1, triclorometano).

55  $C_{10}H_{13}NO$  Calculado. C 73,59 H 8,03 N 8,58  
(163,2) encontrado. 73,7 8,39 8,85

60 Ejemplo 92 G

(+)-2-Aminometilcromano



5

De manera análoga a la del ejemplo 92F se hidrogenan 21,5 g (0,08 moles) del N-[1-(S)-feniletil]-2-aminometilcromano unitario (preparado según el ejemplo 92E,  $\alpha_D = +42,3$ ) en 400 ml de etanol (Pd/C 5 %). Se obtienen 10,2 g del (+)-2-aminometilcromano unitario con un punto de fusión de 100 a 110°C/3,99 Pa (0,03 torr) (tubo de bolas); ee  $\geq 97,0 \%$ ,  $\alpha_D = 128,80$  (c = 1, triclorometano).

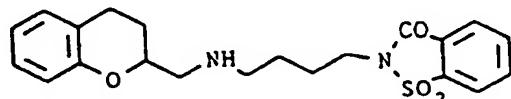
10

$C_{10}H_{13}NO$  Calculado C 73,3 H 8,11 N 8,82  
(163,2).

## 15 Ejemplo 92 H

2-[N-[4-(1,1-Dióxido-3-oxo-2,3-dihidro-benzoisotiazol-2-il) butil]-aminometil]cromano o hidrocloruro [(-)-isómero]

20



25

Se calientan durante 4 horas a 60°C 5,4 g (0,033 moles) de 2-aminometilcromano (ejemplo 92F,  $\alpha_D = -122,8^\circ$ ), 6,1 g (0,06 moles) de trietilamina, 9,5 g (0,03 moles) de N-4-bromobutilsacarina y 80 ml de dimetilformamida anhidra. Tras eliminación del disolvente a 1,33 Pa (0,01 torr) se recoge el residuo (13,5 g) en tolueno/acetato de etilo (5:1) y se cromatografía sobre 300 g de gel de sílice. El producto eluido con tolueno/acetato de etilo (1:1) (5,8 g) se recromatografía sobre 150 g de gel de sílice y proporciona 3,7 g de 2-[N-[4-(1,1-dióxido-3-oxo-2,3-dihidrobenzoisotiazol-2-il)butil]aminometil]cromano unitario.

30

## Hidrocloruro:

35 Punto de fusión 192-194°C. (capilares fundidos) se obtienen; ee  $\geq 99\%$ ,  $\alpha_D = -42,2$  (c = 1, triclorometano).

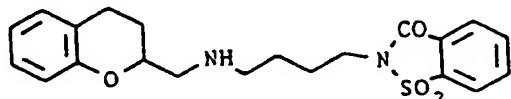
40

$C_{21}H_{24}N_2O_4S \times CHCl_3$  calculado. C 57,72 H 5,78 N 6,41  
(437) encontrado. 57,5 5,81 6,40.

## Ejemplo 92 I

2-[N-[4-(1,1-Dióxido-3-oxo-2,3-dihidro-benzoisotiazol-2-il) butil]aminometil]cromano e hidrocloruro [(+)-isómeros]

45



50 Se hacen reaccionar 5,4 g (0,033 moles) de 2-aminometilcromano del ejemplo 92G ( $\alpha_D = +122,8^\circ$ ) de forma análoga a la del ejemplo 92H con N-(4-bromobutil)sacarina, la cromatografía del producto en bruto (11,6 g) sobre gel de sílice con toluenolacetato de etilo (5:1 hasta 2:1) proporciona 5,4 g del producto en bruto, que se recromatografía sobre 175 g de gel de sílice. Se obtienen 4,2 g de 2-[N-[4-(1,1-dióxido-3-oxo-2,3-dihidro-benzoisotiazol-2-il)butil]aminometil]cromano unitario.

## Hidrocloruro:

55 60 Punto de fusión: 192-194°C.

(capilares fundidos; ee  $\geq 99 \%$ ,  $\alpha_D = +43,5^\circ$  (c triclorometano)).

C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S x HCl encontrado. C 57,4 H 5,72 N 6,33  
(437).

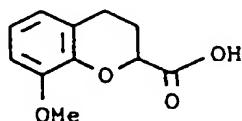
Ejemplo 93

(+)-{2-[N-[4-(1,1-Dióxido-3-oxo-2,3-dihidro-benzoisotiazol -2-il)butil]aminometil]-8-metoxi-cromano} y  
(-)-{2-[N-[4-(1,1-Dióxido-3-oxo-2,3-dihidro-benzoisotiazol -2-il)butil]aminometil]-8-metoxi-cromano}

Ejemplo 93 A

*Acido 8-metoxicromano-2-carboxílico*

15



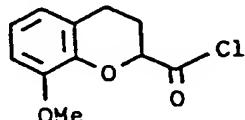
20

Se agitan 100,7 g (0,43 moles) de 8-metoxicromano -2-carboxilato de etilo y 20,1 g (0,50 moles) de hidróxido de sodio en 800 ml de etanol durante 24 horas a 20°C. Tras concentración por evaporación de la solución se combina el residuo con agua, se extrae con dietiléter y se acidifica la fase acuosa. La extracción con dietiléter proporciona, tras elaboración usual, 95,2 g del ácido 8-metoxicromano-2-carboxílico cristalino.

Ejemplo 93 B

30 Cloruro de 8-metoxicromano-2-carbonilo

35

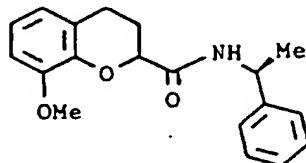


De forma análoga a la del ejemplo 92A se obtuvo el cloruro de 8-metoxicromano-2-carbonilo a partir 40 del ejemplo 93A y se elaboró adicionalmente en forma de producto bruto.

Ejemplo 93 C

45 *N-[1-(S)-Feniletil]amida del ácido 8-metoxicromano-2 -carboxílico (diastereómeros)*

50



55 Se hacen reaccionar de forma análoga a la del ejemplo 92B 88,7 g (0,39 moles) del cloruro de 8-metoxicromano -2-carbonilo en bruto (ejemplo 93B) en 600 ml de diclorometano con 64,9 g (0,54 moles) de (S)-(-)-1-feniletilamina y 54,1 g (0,54 moles) de trietilamina a 10°C. La elaboración proporciona 135,2 g de la N-[1-(S)-feniletil]amina del ácido 8-metoxicromano-2-carboxílico en bruto en forma de mezcla 1:1 de los diastereómeros. La cromatografía sobre 2 mg de gel de sílice con tolueno/acetato de etilo proporciona 47,9 g del diastereómero A unitario y 33,9 g del diastereómero B. Se cromatografián de nuevo 29,2 g de una mezcla constituida por ambos diastereómeros A y B.

*N-[1-(S)-Feniletil]amida del ácido 8-metoxicromano-2 carboxílico.**Diastereómero A*

5 Punto de fusión 123-124°C (diclorometano/éter de petróleo) de >99 %,  $\alpha_D = +6,3^\circ$  (c=1, tetrahidrofurano).

10

*Diastereómero B*

Punto de fusión 108-109°C (diclorometano/éter de petróleo) de 100 %,  $\alpha_D = +40,20$  (C=1, tetrahidrofurano)

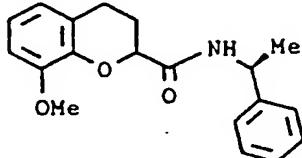
15

$C_{19}H_{21}NO_3$  Calculado. C 73,29 H 6,80 N 4,50  
(311,4) encontrado. 73,0 6,69 4,53.

## Ejemplo 93 D

20 (+)-*N-[1-(S)-Feniletil]-2-aminometil-8-metoxicromo*

25



30

Se agregan gota a gota 46,7 g (0,15 moles) de la *N*-[1-(S)-feniletil]amida del ácido 8-metoxicromo-2-carboxílico (diastereómero A del ejemplo 93C; punto de fusión 123-124°C) de forma análoga a la del ejemplo 92D en 500 ml de tetrahidrofurano anhídrico, a 0,35 moles de diborano en 650 ml de tetrahidrofurano anhídrico a 10°C. La elaboración proporciona 50,8 g del *N*-[1-(S)-feniletil]-2-aminometil-8-metoxicromo en bruto.

35 La cromatografía del producto en bruto obtenido a partir de dos cargas, sobre gel de sílice (2.000 g) con tolueno/acetato de etilo (10:1 hasta 5:1) proporciona 69,2 gd e (+)-*N*-[1-(S)-feniletil]-2-aminometil-8-metoxicromo unitario así como 21,1 g de *N*-[1-(S)-feniletil]amida del ácido 8-metoxicromo-2-carboxílico.

40 Para el análisis se destila 1 g en el tubo de bolas a 160-170°C/6,65 Pa (0,05 torr).

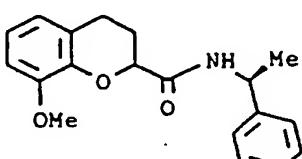
45  $\alpha_D = 100\%$ ,  $\alpha_D = +30,30$  (c)1, tetrahidrofurano)

$C_{19}H_{23}NO_2$  Calculado. C 76,73 H 7,80 N 4,71  
(297,4) encontrado. 76,5 7,84 4,66.

## 50 Ejemplo 93 E

*N-[1-(S)-Feniletil]-2-aminometil-8-metoxicromo (otro diastereómero)*

55



60

Se obtuvo de forma análoga a la del ejemplo 93D, a partir del diastereómero B del ejemplo 93C (punto de fusión 108-109°C) el diastereómero del ejemplo 93D. de = 100%.

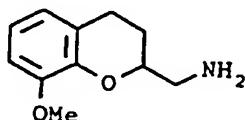
Para el análisis se destila en el tubo de bolas a 175°C/6,65 Pa (0,05 torr).

5                    C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>    Encontrado.    C 76,8    H 7,87    N 5,03.  
                       (297,4).

Ejemplo 93 F

10                  (+)-2-Aminometil-8-metoxicromano

15



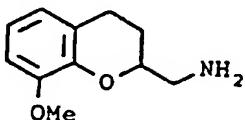
20                  Se hidrogenan 49,2 g (0,16 moles) de 2-N-[1-(S)-feniletil]aminometil-8-metoxicromano, obtenido según el ejemplo 93D en dos cargas en respectivamente 400 ml de etanol durante 24 horas a 50°C y 10 bares (Pd/C 5 %). La filtración y la concentración por evaporación proporciona 34,8 g de 2-aminometil-8-metoxicromano en bruto, que se cromatografía sobre 600 g de gel de sílice con tolueno/acetato de etilo. La fracción obtenida con tolueno/acetato de etilo (1:2) se destila en el tubo de bolas a 170-180°C/2,66 Pa (0,02 torr) y proporciona 20,1 g del 2-aminometil-8-metoxicromano unitario; ee = 96,7 %,  $\alpha_D$  = +111,50 (c=1, triclorometano).

30                  C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>    Calculado.    C 68,37    H 7,82    N 7,25  
                       (193,2)                encontrado.    68,3        8,02        7,34.

Ejemplo 93 G

(-)-2-Aminometil-8-metoxicromano

35



40                  De forma análoga a la del ejemplo 93F se obtuvo a partir del ejemplo 93E el enantiómero del ejemplo 93F. Punto de ebullición: 160-170°C/9, 31 Pa (0,07 torr) / (tubo de bolas).

45                  Intervalo de fusión: 49-55°C.

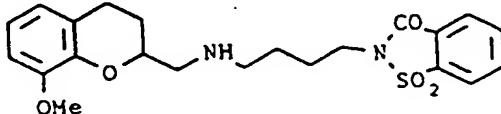
ee = 96,1%,  $\alpha_D$  = -110,8° (c=1, triclorometano).

50                  C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>    Encontrado.    C 68,0    H 7,88    N 7,23  
                       (193,2).

Ejemplo 93 H

55                  2-[N-[4-(1,1-Dióxido-3-oxo-2,3-dihidro-benzoisotiazol-2-il) butil]aminometil]-metoxicromano e hidrocloruro. [(+)-enantiómero]

60



2 052 829

Se agita la solución de 5,3 g (0,027 moles) de 2-aminometil-8-metoxicromano, 9,5 g (0,03 moles) de N-4-bromobutilsacarina, 3,03 g (0,03 moles) de trietilamina y 80 ml de dimetilformamida durante 5 horas a 60°C. La concentración por evaporación de la solución en vacío, la recogida del residuo en diclorometano, la adición de lejía diluida de hidróxido sódico (NaOH 0,1 n) y agua hasta un valor del pH de 8 y separación de las fases, proporciona, tras lavado de la fase orgánica hasta un valor del pH de 7 con solución saturada de sal común y concentración por evaporación, 17,9 g de producto en bruto, que se cromatografía sobre 250 g de gel de sílice tolueno/metanol (10:1).

Se obtienen 10,5 g de 2-[N-[4-(1,1-dióxido-3-oxo-2,3-dihidro-benzoisotiazol-2-il)butil]aminometil]-metoxicromano en bruto, que se recromatografía, sobre 300 g de gel de sílice. Con tolueno/metanol (10:1) se obtienen 6,6 g del producto unitario.

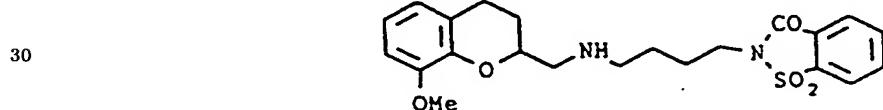
Hidrocloruro

Punto de fusión: 205-208°C (capilares fundidos) recristalización en diclorometano/éter de petróleo.  
ee ≥ 99 %,  $\alpha_D = +53,1^\circ$ , (c=1, triclorometano).

$C_{22}H_{26}N_2O_5S \times HCl$  Calculado. C 56,58 H 5,83 N 6,00  
20 (467,0) encontrado. 56,8 5,98 5,97.

Ejemplo 93 I

25 *2-[N-[4-(1,1-Dióxido-3-oxo-2,3-dihidro-benzoisotiazol-2-il) butil]aminometil-8-metoxi-cromano e hidro-*  
25 *cloruro [(-)-enantiómero]*



35 Se calientan durante 4 horas a 50°C, 5,3 g (0,027 moles) de 2-aminometil-8-metoxi-cromano, preparado según el ejemplo 93G, 9,5 g (0,03 moles) de N-4-bromobutilsacarina, 3,05 g (0,03 moles) de trietilamina y 80 ml de dimetilformamida. La elaboración, como se ha descrito en el ejemplo 93H, proporciona 16,6 g de producto en bruto, que se filtra a través de 175 g de gel de sílice con tolueno/acetato de etilo. Se obtienen 3,4 g del producto de dialquilación y 7,1 g de producto de monoalquilación. La recromatografía del producto de monoalquilación sobre 230 g de gel de sílice con tolueno/metanol (10:1) proporciona 2,5 g de 40 2-[N-[4-(1,1-dióxido-3-oxo-2,3-dihidro-benzoisotiazol-2-il) butil]aminometil-8-metoxi-cromano unitario.

Hidrocloruro.

45 Punto de fusión: 208-210°C (capilares fundidos) tras recristalización en diclorometina/éter de petróleo:  
ee ≥ 99 %,  $\alpha_D = -51,20$  (c=1, triclorometano).

50  $C_{22}H_{26}N_2O_5S \times HCl$  Encontrado. C 56,5 H 5,82 N 5,95  
(467,0).

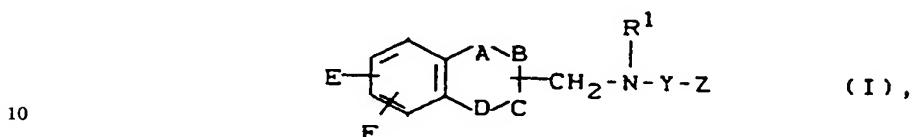
55

60

## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la obtención de aminometiltetralinas substituidas así como sus análogos heterocílicos de la fórmula general

5

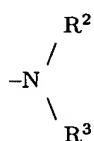


10

en la que

- 15      Y - significa una cadena alquíleno lineal con 2 a 5 átomos de carbono,  
Z - significa un grupo de la fórmula

20

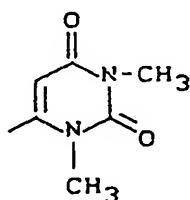


25

donde

- 30      R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son iguales o diferentes y  
 - significa hidrógeno, metilo, etilo, propilo, o  
 - significa fenilo, bencilo o piridilo, que está substituido en caso dado por flúor, cloro, metilo o metoxi,  
 - significa un grupo de la fórmula

35



40

45

- <sup>o</sup>  
 - significa un grupo de la fórmula -COR<sup>9</sup> o -SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, donde

R<sup>9</sup> - significa metilo, etilo o etoxi, o

- significa fenilo o bencilo, en caso dado substituido por metilo, metoxi, flúor o cloro,

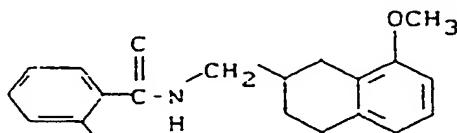
50

R<sup>10</sup> - significa metilo, etilo o propilo,

- significa fenilo, naftilo o bencilo, que está substituido en caso dado por flúor o cloro o

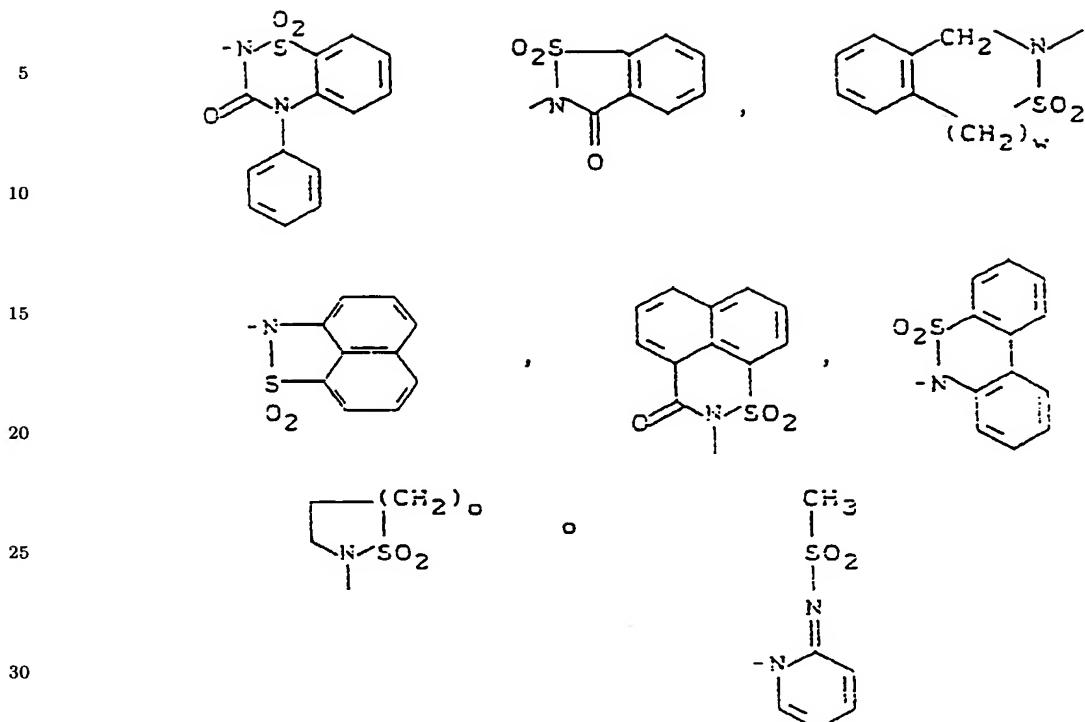
- significa un grupo de la fórmula

55



60

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> forman junto con el átomo de nitrógeno un heterociclo de la serie



donde

35 w - significa un número 0, 1 ó 2 y  
o - significa un número 1 ó 2.

R<sup>1</sup> - significa hidrógeno, etilo, metilo, propilo o bencilo, o

- significa el grupo  $-(Y^1-Z^1)$ ; donde  $Y^1$  y  $Z^1$  pueden ser iguales o diferentes que Y y Z y tienen el significado de Y y Z anteriormente indicado.

A y D significan un grupo de la fórmula  $-CH_2-$ , significan hidrógeno, o significan la parte CH- o la parte N- de un doble enlace  $C=C-C=N-$ , con la condición de que bien únicamente A o D signifiquen oxígeno,

45 B - significa un grupo de la fórmula  $\text{CH}_2$  o  $-\text{CH}$  o significa la parte  $\text{CH-}$  de un doble enlace  $\text{C=C-}$  o  $\text{C=N-}$ .

C - significa un grupo de la fórmula  $-CH_3$  o la parte C<sub>2</sub> de un doble enlace C=C o C=N.

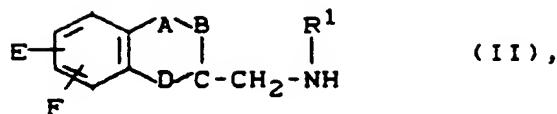
E y F son iguales o diferentes y significan hidrógeno, etoxi, metoxi, flúor, ciano o significan un grupo de la fórmula  $\text{CONR}^2\text{R}^3$ , donde  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  significan hidrógeno.

un grupo de la fórmula  $-CONR'-R''$ , donde  $R'$  y  $R''$  significan  $E$  y  $E'$  forman conjuntamente un anillo fenilo o ciclohexano.

#### **vs sales**

caracterizado por que

[A] se hacen reaccionar compuestos de la fórmula general (II)



en la que

10 A, B, C, D, E, F y R<sup>1</sup> tienen el significado anteriormente indicado,

(A1) con agentes de alquilación de la fórmula (III)



15 en la que

Y y Z tienen los significados anteriormente indicados, con la condición de que Z no signifique amino y R<sup>2</sup> no signifique hidrógeno, cuando R<sup>3</sup> signifique alquilo o arilo, y L significa un grupo disociable para los agentes de alquilación,

20 o

(A2) se alquila por reducción con aldehidos de la fórmula (IV)



25 en la que

Z tiene el significado anteriormente indicado e Y<sup>2</sup> significa una cadena alquíleno Y acortada en un grupo metileno,

o

30 (A3) se hace reaccionar con derivados de ácido reactivos de la fórmula general (V),



en la que

35 Y<sup>2</sup> y Z tienen los significados indicados en el caso de la variante del procedimiento (A1) y M significa un grupo disociable para agentes de acilación,

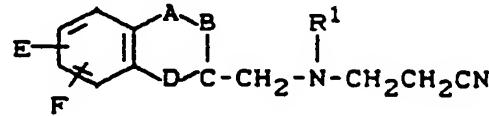
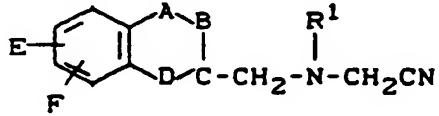
y las correspondientes amidas de ácido se reducen con hidrógeno en presencia de un catalizador, con boranos o con hidruros metálicos complejos, o

40 (A4) se alquilan con nitrilos de la fórmula



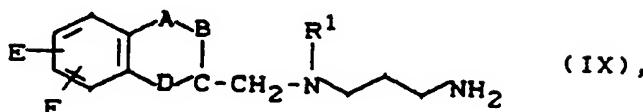
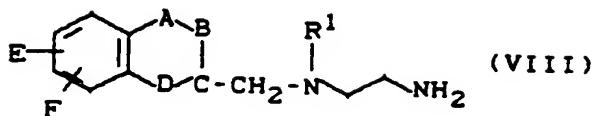
en la que

45 G significa alquilo inferior monoclorado (con 1 a 3 átomos de carbono), vinilo o vinilo sustituido con alquilo inferior (con 1 a 3 átomos de carbono) para dar compuestos de la fórmula (VI) y (VII)



donde

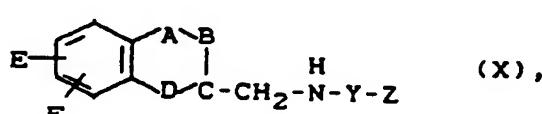
60 A, B, C, D, E, F y R<sup>1</sup> tienen el significado anteriormente indicado, los nitrilos obtenidos se hidrogenan para dar las aminas (VIII) y (IX)



donde

<sup>15</sup> A, B, C, D, E, F y R<sup>1</sup> tienen el significado anteriormente indicado,  
y éstas se hacen reaccionar en forma en sí conocida mediante alquilación, alquilación por  
reducción, acilación, reacción con isocianatos o sulfonación,  
o porque

[B] compuesto de la fórmula general (X).



30 en la que

A, B, C, D, E, F, Y y Z tienen los significados anteriormente indicados, con la condición de que Z no significa amino y R<sup>2</sup> no significa hidrógeno cuando R<sup>3</sup> significa alquilo o arilo.

35 (B1) se alquilan con agentes de alquilación de la fórmula (XI)



donde

40 R<sup>1</sup> tiene el significado anteriormente indicado y  
L significa un grupo disociable para agentes de alquilación.

9

(B2) se alquilan por reducción con aldehídos de la fórmula (XII)



en la que  $R^{14}$  significa un resto  $R^1$  acortado en un grupo metíleno.

Q

(B3) se hacen reaccionar con derivados de ácidos reactivos de la fórmula general (XIII)

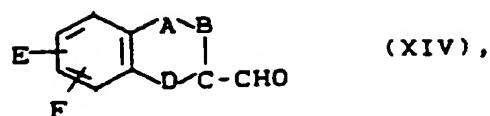


en la que

55 R<sup>14</sup> tiene el significado anteriormente indicado y  
M significa un grupo disociable para agentes de acilación, y las amidas de ácido co-  
rrespondientes se reducen con hidrógeno en presencia de un catalizador o con hidruros  
metálicos complejos,

60 o porque

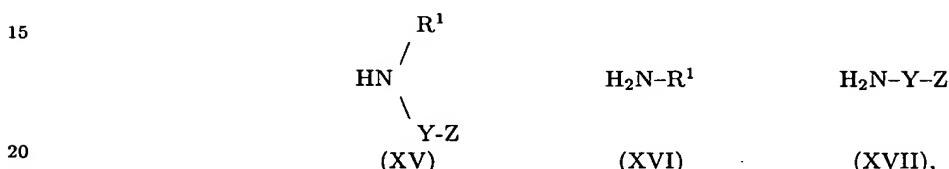
[C] se aminas por reducción en forma en sí conocida aldehídos de la fórmula (XIV).



5

en la que

10 A, B, C, D, E y F tienen el significado anteriormente indicado,  
con aminas de la fórmula (XV), (XVI) o (XVII)

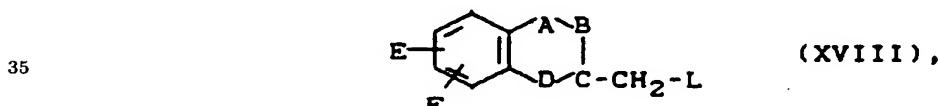


donde

25 R<sup>1</sup>, Y y Z tienen el significado anteriormente indicado con la condición de que Z no significa amino y R<sup>2</sup> no significa hidrógeno cuando R<sup>3</sup> significa alquilo o arilo,

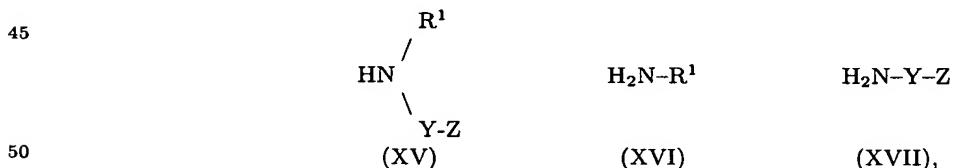
**o porque**

[D] se hacen reaccionar compuestos de la fórmula general (XVIII)



en la que

A, B, C, D, E y F y X tienen el significado anteriormente indicado y L significa un grupo disociable para agentes de alquilación, con aminas de las fórmulas



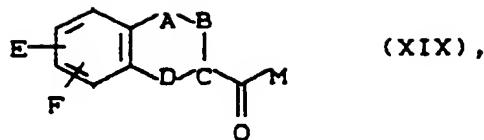
donde

$R^1$ ,  $Y$  y  $Z$  tienen el significado anteriormente indicado, con la condición de que  $Z$  no significa amino y  $R^2$  no significa hidrógeno cuando  $R^3$  significa alquilo o arilo,

o se hacen reaccionar con una azida alcalina y a continuación se reduce la función azido a una función amino,

**o porque**

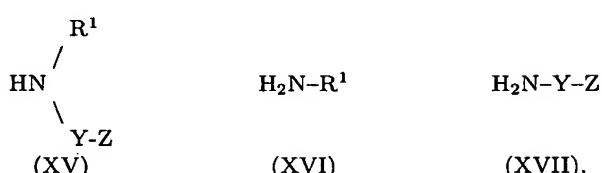
[E] se hacen reaccionar derivados reactivos de ácidos carboxílicos de la fórmula (XIX)



en la que

A, B, C, D, E y F tienen el significado anteriormente indicado, y  
M significa un grupo disociable para agentes de alquilación,

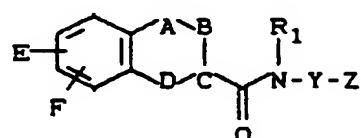
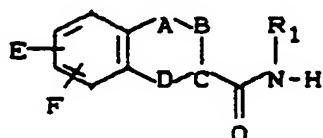
con aminas de las fórmulas



donde

R<sup>1</sup>, Y y Z tienen el significado anteriormente indicado, con la condición de que Z no significa amino, y R<sup>2</sup> no significa hidrógeno, cuando R<sup>3</sup> significa alquilo o arilo,

y las amidas así obtenidas de las fórmulas

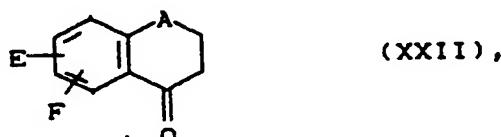


en las que

A, B, C, D, E, F, R<sup>1</sup>, Y y Z tienen el significado anteriormente indicado,

se reducen catalíticamente con hidrógeno, con hidruros metálicos complejos o con boranos,  
o porque

50 [F] se hacen reaccionar compuestos de la fórmula general (XXII)

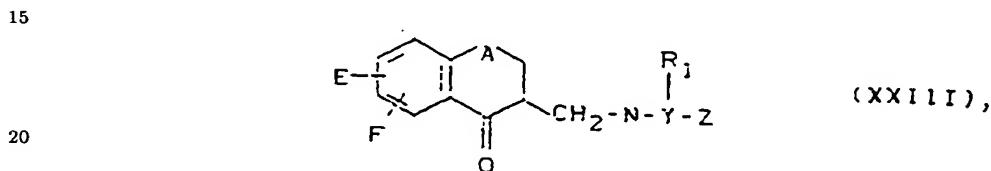


60 en la que A, E y F tienen el significado anteriormente indicado, con formaldehido o aminas de la fórmula (XV)



en la que

- 10 R<sup>1</sup>, Y y Z tienen el significado anteriormente indicado, con la condición de que Z no significa amino y R<sup>2</sup> no significa hidrógeno cuando R<sup>3</sup> significa alquilo o arilo,  
y los productos intermedios obtenidos de la fórmula general (XXIII)



en la que

- 25 A, E, F, R<sup>1</sup>, Y y Z tienen el significado anteriormente indicado,  
se hacen reaccionar a continuación con hidrógeno mediante reducción de la función carbonilo o mediante reducción parcial de la función carbonilo para dar la función alcohol, a continuación eliminación de agua y en caso dado una hidrogenación del doble enlace C=C.
- 30 2. Procedimiento según la reivindicación 1, para la obtención de (-)-2-{N-[4-(1,1-dióxido-3-oxo-2,3-dihidro-benzoisotiazol-2-il)butil]aminometil}cromano y sus sales.
- 35 3. Procedimiento según la reivindicación 1, para la obtención de (+)-2-{N-[4-(1,1-dióxido-3-oxo-2,3-dihidro-benzoisotiazol-2-il)butil]aminometil}cromano y sus sales.
- 40 4. Procedimiento según la reivindicación 1, para la obtención de (+)-2-{N-[4-(1,1-dióxido-3-oxo-2,3-dihidro-benzoisotiazol-2-il)butil]aminometil}-8-metoxi-cromano y sus sales.
- 45 5. Procedimiento según la reivindicación 1, para la obtención de (-)-2-{N-[4-(1,1-dióxido-3-oxo-2,3-dihidro-benzoisotiazol-2-il)butil]aminometil}-8-metoxi-cromano y sus sales.
6. Empleo de las aminometiltetralinas substituidas y/o de sus análogos heterocíclicos según las reivindicaciones 1 a 5 para la obtención de medicamentos.
- 45 7. Empleo según la reivindicación 6, para la obtención de medicamentos para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central.

50

- 
- NOTA INFORMATIVA:** Conforme a la reserva del art. 167.2 del Convenio de Patentes Europeas (CPE) y a la Disposición Transitoria del RD 2424/1986, de 10 de octubre, relativo a la aplicación del Convenio de Patente Europea, las patentes europeas que designen a España y solicitadas antes del 7-10-1992, no producirán ningún efecto en España en la medida en que confieran protección a productos químicos y farmacéuticos como tales.
- 60 Esta información no prejuzga que la patente esté o no incluida en la mencionada reserva.
-

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**